

CASOS CLÍNICOS MULTIDISCIPLINARES



JOSÉ DE MELLO · SAÚDE

Ficha Técnica

Conselho Editorial

António Bugalho
Bárbara Parente
Cláudia de Lemos Silveira
Helena Donato
João Paulo Farias
Jorge Correia Pinto
Piedade Sande Lemos

Design Gráfico

Círculo Médico - Comunicação e Design

Impressão e Acabamentos

Grafisol - Artes Gráficas

Exemplares

750

1ª edição 2017

Depósito Legal

xxxxxxxxx

Sumário

Table of Contents

Editorial	11
Prefácio	13
O Valor Científico e Educacional dos Casos Clínicos	15
<i>Scientific and Educational Value of Case Reports</i> Helena Donato	
Abordagem Multidisciplinar do Cancro do Reto: A Propósito de um Caso	23
<i>Multidisciplinary Approach to Rectal Cancer: A Case Report</i> Carlos Vaz, António Quintela, Orlando Nunes, Maria Julieta Silva, Nuno Jalles, Miguel-Angel Campos, Paula Borralho, Luís Galindo, Nelson Silva, Dirk Arnold, Ricardo Girão	
Adenocarcinoma do Pulmão em Não Fumador: Uma Entidade Distinta	30
<i>Lung Adenocarcinoma in Nonsmoker: A Different Entity</i> Maria Cassiano Neves, Paulo Costa, Bárbara Parente	
Artrite Séptica: Um Caso de Pseudoparalisia	36
<i>Septic Arthritis: A Pseudoparalysis Case</i> Tânia Carvalho, Carolina Albuquerque, Nuno Coutinho, Florbela Cunha	
Cancro do Cólon: Uma Intervenção Terapêutica Multidisciplinar	40
<i>Colon Cancer: A Multidisciplinary Intervention Therapy</i> Nelson José Silva, Carlos Vaz, Luís Galindo, Leonor Ribeiro, Jorge Canena, Ricardo Girão	
Causa Rara de Insuficiência Cardíaca em Lactente	46
<i>A Rare Cause of Heart Failure in Infant</i> Joana Teixeira, Cristiana Maximiano, Albina Silva, Almerinda Pereira, Graça Sousa, Rui Anjos	

Cefaleias Persistentes numa Adolescente	51
<i>Persistent Headache in a Female Adolescent</i>	
Daniela Ramos, Sara Limão, Ana Peres, Alexandre Amaral e Silva, José Pedro Vieira	
Coração Apertado	56
<i>Tight Heart</i>	
Francisco Ferreira da Silva, José Fragata, Luís Moura de Oliveira, Pedro Matos	
Diagnóstico Pré-natal de Hiperplasia Congénita da Suprarrenal, Desafio Terapêutico	62
<i>Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia, Therapeutic Challenge</i>	
Joana Teixeira, Ana Antunes, Sofia Martins, Albina Silva, Maria Lopes Pereira, Judite Sá Barros, Emídio Vale-Fernandes, Cidade Rodrigues, Olinda Marques	
Do Meningismo à Encefalomielleradiculite: Um Desafio Diagnóstico	66
<i>From Meningismus to Encephalo-Myelorradiculitis: A Challenge for Diagnosis</i>	
Patrícia A. Gonçalves, José Carlos Ferreira, Ana Maria Neto, Piedade Sande Lemos	
Doença Celíaca do Adulto - Típica e Atípica: Desafios Diagnósticos	71
<i>Adult Celiac Disease - Typical and Atypical: Diagnostic Challenges</i>	
Beatriz Rodrigues, Manuela Bernardo, Paula Borralho, Alexandra Martins, Orlando Nunes, Manuel Liberato, Manuel Mello e Castro	
Doença de Crohn: Quando o Intestino Aflora à Pele	76
<i>Crohn's Disease: When the Gut Reaches the Skin</i>	
Dalila Costa, Bruno Arroja, Carla Rolanda, André Oliveira, Hugo Rios, A. Mesquita-Rodrigues, Raquel Gonçalves	
Doença Ocupacional Inalatória por Exposição a Amido de Milho	80
<i>Disease Caused by Occupational Inhalation Exposure to Corn Starch</i>	
António Bugalho, Renato Monteiro, João Alpendre, António Pinto Marques, Ivan Bravio, Paula Borralho, Paula Colarinha, Cepeda Ribeiro	
Drepanocitose e Gravidez: A Propósito de um Caso Clínico	85
<i>Sickle Cell Disease and Pregnancy: Apropos of a Case Report</i>	
Carla Baleiras, Eugénia Chaveiro, Susana Sarzedas, Mafalda Lucas, Augusta Borges, Paulo Gomes, Jorge Lima	
Flare Inaugural de Lúpus Eritematoso Sistémico na Gravidez: Um Desafio Terapêutico	90
<i>Flare of Systemic Lupus Erythematosus in Pregnancy: A Therapeutic Challenge</i>	
Joana Igreja, Bárbara Ribeiro, Luís Braga, Raquel Vaz, Maria João Rocha, José Redondo Costa, Teresa Ramos, Carla Monteiro, Isabel Reis	
Hidropsia Fetal Secundária a Taquicardia Supraventricular: Relato de Caso	94
<i>Fetal Hydrops Secondary to Supraventricular Tachycardia: Case Report</i>	
Joana Cunha de Oliveira, Albina Silva, Carla Sá, Eduarda Abreu, Liliana Pinheiro, Miguel Costa, Clara Machado, Nicole Silva, Hercília Guimarães, Ana Teixeira, Helena Pinto, António Vieira, Graça Sousa, Almerinda Pereira	
Hipovisão como Sintoma Inicial de Adenocarcinoma Pulmonar	98
<i>Low Visual Acuity as Initial Symptom of Lung Adenocarcinoma</i>	
Andreia Soares, Ana Luísa Vieira, Nuno Franqueira, Lara Queirós, Beatriz Fernandes, João Cunha	

Histiocitose de Células de Langerhans: Caso Clínico de Apresentação Cutânea Congênita e Desfecho Fatal	104
<i>Langerhans Cell Histiocytosis: A Congenital Skin Presentation with Fatal Outcome Clinical Case</i>	
David Lito, Ana Peres, Ana Margarida Garcia, Ana Afonso, Paula Maio	
Lipossarcoma do Cordão Espermático: Revisão do Tema a Propósito de um Caso Clínico	110
<i>Spermatic Cord Liposarcoma: A Case Report and Review of the Literature</i>	
Carlos Ferreira, Frederico Reis, Tiago Correia, Manuel Cerqueira, La Fuente Carvalho, Paulo Costa, Rocha Almeida, Rui Prisco	
Mesotelioma Epiteloide: Abordagem Diagnóstica e Terapêutica Multidisciplinar	115
<i>Epithelioid Mesothelioma: Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment</i>	
António Bugalho, Vítor Sá Vieira, Maria Cassiano Neves, Sofia Braga, Mónica Ferreira, Pedro Quaresma, Paula Borralho	
Mieloma Múltiplo no Adulto Jovem: O Papel da Vertebroplastia	120
<i>Multiple Myeloma in Young Adult: The Role of Vertebroplasty</i>	
Daniela Linhares, Margarida Alvelos, António Sampaio, Pedro Negrão, Rui Pinto, Paulo Bettencourt, Nuno Neves	
Mieloma Múltiplo: A Importância do Diagnóstico Atempado	125
<i>Multiple Myeloma: The Importance of a Prompt Diagnosis</i>	
Alexandra Couto, Vanessa Palha, Teresa Pimentel, Narciso Oliveira, Carlos Capela, Herlander Marques	
Múltiplos Tumores Primários: A Importância das Consultas de Vigilância em Oncologia	129
<i>Multiple Primary Cancer: The Relevance of Follow-up in Oncology</i>	
Manuela Bernardo, Ascensão Santos, Elizabeth Ouakinin, Ana Afonso, Isabel Serrano, Leonor Ribeiro, Orlando Nunes	
Neoplasia da Mama: O Epítome da Multidisciplinaridade	133
<i>Breast Cancer: The Epitome of Multidisciplinarity</i>	
Miguel Morgado, Nuno Oliveira, Pedro Carvalho, Hugo Queimado, Luís Ramos, Francisco Rodrigues, Inês Leite, Isabel Cerejo, Zita Seabra, Sofia Braga, Ana Alcazar, Miguel Campo, Sofia Santos, Immaculada Maldonado	
O que Esconde a Hemoptise? A Propósito de um Caso	138
<i>What Hides Hemoptysis? A Case Report</i>	
Sara Limão, Edgar Moreira, Daniela Ramos, Florbela Cunha, Ana Casimiro	
Osteomalacia Oncogénica: Tumor Mesenquimatoso Fosfatúrico da Coluna Vertebral	144
<i>Oncogenic Osteomalacia: Phosphaturic Mesenchymal Tumor of the Spine</i>	
Pedro Varanda, Elisabete Ribeiro, Bruno Direito Santos, Cecília Sá Barros, Ana Raposo, Júlia Amorim, Rui Duarte, Manuel Vieira da Silva	
Pancreatite Autoimune	150
<i>Autoimmune Pancreatitis</i>	
Alberto Leite, Pedro Nunes Pimentel, Alberto Vieira, Paulo Bettencourt	

Polimialgia Reumática: Uma Causa Desnecessária de Morbilidade no Idoso	153
<i>Polymyalgia Rheumatica: An Unnecessary Cause of Morbidity in the Elderly</i>	
Luciana Sousa, Ana Rita Marques, Isabel Campos, Isabel Apolinário, Ilídio Brandão	
Protocolo de Dessensibilização a Lenalidomida Eficaz em Doente Oncológico Alérgico	157
<i>Effective Desensitization Protocol to Lenalidomide in an Oncologic Allergic Patient</i>	
Helena Pité, Marta Chambel, Inês Mota, Filipe Benito Garcia, Maria Baptista, Rita Oliveira, Manuela Bernardo, Mário Morais-Almeida	
Pseudotumor Fibroso Nodular Reativo do Ligamento Falciforme: Caso Clínico	161
<i>Reactive Nodular Fibrous Pseudotumor of the Ligamentum Falciforme: Case Report</i>	
João Barradas, Ramos Osório, Isilda Apell, Dulce Barros, Sara Turpin	
Salmonella Enteritidis: Uma Apresentação Atípica	165
<i>Salmonella Enteritidis: An Atypical Presentation</i>	
Sandra Afonso, Pedro Flores, Cassiano Neves, Ana Serrão Neto	
Schwannoma Cervical: Tratamento Cirúrgico	168
<i>Cervical Schwannoma: Surgical Treatment</i>	
Pedro Varanda, Bruno Direito Santos, Rui M. Duarte, Elisabete Ribeiro, Afonso Almeida Pinto, Manuel Vieira da Silva	
Schwannoma do Acústico: Abordagem por Radiocirurgia Gamma knife: Tratamento Multidisciplinar	173
<i>Acoustic Schwannoma: Gamma Knife Radiosurgery Approach: Multidisciplinary Treatment</i>	
João Pedro Leandro, José Manuel Brás	
Síndrome de Charles Bonnet: Uma Abordagem Multidisciplinar	179
<i>Charles Bonnet Syndrome: A Multidisciplinary Approach</i>	
Catarina da Costa Campos, Maria do Céu Ferreira, Joana Mesquita Machado	
Síndrome de Guillan-Barré: Etiologia e Forma de Apresentação Pouco Comuns	183
<i>Guillan-Barré Syndrome: Uncommon Presentation and Etiology</i>	
Nataliya Polishchuk, José Pimentel, Paulo Gomes	
Sopro em Recém-Nascido Assintomático	188
<i>Heart Murmur in an Asymptomatic Newborn</i>	
Maria João Sampaio, Marta Rola, Sandra Costa, Esmeralda Martins, José Carlos Machado, Gabriela Vasconcellos, Marília Loureiro, Emídio Carreiro	
Sopro no Período Neonatal	192
<i>Heart Murmur in the Neonatal Period</i>	
Ana Rita Dias, Joana Cunha de Oliveira, Filipa Raposo, Vera Baptista, Albina Silva, Carla Sá, Almerinda Pereira, Graça Sousa	

Tratamento Endovascular de Aneurisma da Aorta Toracoabdominal em Doente com Múltiplas Artérias Renais	196
<i>Endovascular Treatment of Thoracoabdominal Aortic Aneurysm in Patient with Multiple Renal Arteries</i>	
Rodolfo Abreu, Frederico Bastos Gonçalves, João Monteiro e Castro	
Tumor Estromal Esclerosante: Um Mimetizador do Carcinoma do Ovário na Mulher Pós-Menopausa	201
<i>Sclerosing Stromal Tumor: Mimicking Ovarian Carcinoma in Postmenopausal Women</i>	
Catarina Pardal, Sofia Daniela Carvalho, Nuno Barros, Joana Pardal, Paula Serrano	
Útero Didelfo e Gravidez: A Propósito de um Caso Clínico	204
<i>Didelphys Uterus and Pregnancy: Apropos of a Case Report</i>	
Susana Sarzedas, Eugénia Chaveiro, Carla Baleiras, Mafalda Lucas, Jorge Lima	
Vaginoplastia Sigmoide Mini-Laparoscópica na Síndrome de Mayer-Rokitansky	208
<i>Minilaparoscopic Sigmoid Vaginoplasty in Mayer-Rokitansky Syndrome</i>	
Cristina Nogueira-Silva, Marcela Bailez, Pedro Oliveira da Silva Isabel Reis, Jorge Correia-Pinto	
Índice Temático Português	214
Índice Temático Inglês	216

Editorial



Salvador de Mello
Presidente do Conselho
de Administração
da José de Mello Saúde

Este novo livro de Casos Clínicos, que agora publicamos, vem responder ao desafio lançado à equipa médica da José de Mello Saúde, de continuar a escrever artigos científicos que relatem casos clínicos das unidades do Grupo, sejam eles dos hospitais em parceria público-privada de Braga e Vila Franca de Xira, ou das unidades de saúde privadas da rede CUF.

O relato de casos clínicos desempenha um papel crucial na educação médica em torno do raciocínio clínico, sendo um suporte nas situações de incerteza que tantas vezes caracterizam o exercício da medicina.

Este contributo para a prática do pensamento crítico, e para organização dos pensamentos numa declaração coerente, são um exercício valioso para um profissional médico.

O objetivo original deste livro, de proporcionar um fórum científico, prático e multidisciplinar, foi amplamente cumprido. Os estudos publicados abarcam várias disciplinas e traduzem-se numa riqueza de conhecimentos, suportados numa gestão clínica abrangente, orientada e realizada por vários especialistas.

Este livro reflete a relevância do trabalho em equipa, da inter-relação entre os diferentes profissionais envolvidos, do conhecimento e respeito pela contribuição das partes, da abordagem do doente como um todo, numa perspetiva humana e ampla no cuidar que muito valorizamos.

Prefácio



João Paço
Presidente do Conselho
Médico da José de Mello Saúde

Caros colegas,

Um ano depois da última edição aqui está a equipa Clínica da José de Mello Saúde (JMS) e a Academia CUF a apresentarem um novo livro de casos clínicos, desta vez de casos clínicos multidisciplinares.

A José de Mello Saúde tem vindo a efetuar um caminho de crescimento e expansão das unidades CUF, dando uma maior dimensão à sua rede, complementada pela gestão com dois Hospitais em parcerias público-privada dos quais muito orgulho temos. Neste contexto, este livro vem unir os vários Hospitais e Clínicas da José de Mello Saúde, as várias especialidades, tanto médicas como cirúrgicas, exibindo o potencial das unidades envolvidas, a preparação das equipas clínicas e de enfermagem e todo o excelente equipamento ao dispor dos nossos doentes.

Por outro lado, o Hospital de hoje distingue-se pela funcionalidade em rede, congregando energias e uma abordagem holística dos pacientes, facto que fica bem expresso neste livro de Casos Clínicos Multidisciplinares.

Paralelamente, realço a relevância que a educação médica tem tido na José de Mello Saúde, dedicando alguns dos seus hospitais à formação pré e pós-graduada e com uma forte ligação universitária às principais faculdades de Norte a Sul do país.

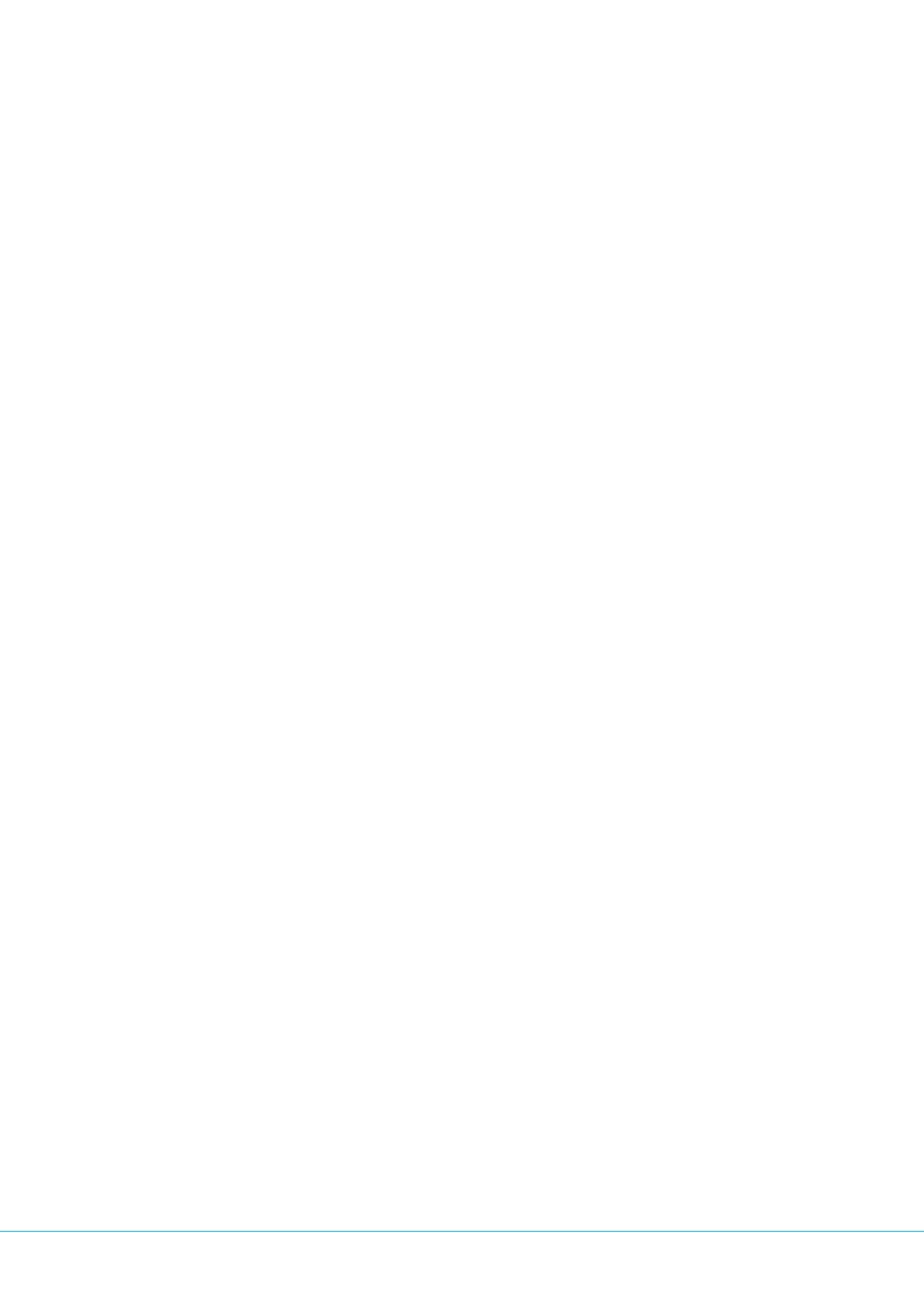
Deixo um agradecimento muito especial a todos os autores, profissionais da José de Mello Saúde, que colaboraram na concretização deste livro, enviando casos clínicos de grande qualidade e interesse científico.

Muito obrigada também aos profissionais da Academia CUF, que com o maior carinho fizeram este livro que distingue a José de Mello Saúde.

Por último, e tratando-se de um livro de médicos da José de Mello Saúde/CUF, não poderia deixar de evocar a memória do Professor Doutor João Lobo Antunes que recentemente nos deixou.

O Professor Lobo Antunes marcou a Medicina Portuguesa, a Universidade de Lisboa e a Faculdade de Medicina, mas marcou também a CUF onde fez a sua clínica privada desde que regressou dos Estados Unidos com todo o brilho, distinção e saber que o caracterizavam. Foi uma pessoa ímpar que nos deixou e que não podemos deixar de lembrar com grande saudade neste momento.

*Bem-haja,
João Paço*



O Valor Científico e Educacional dos Casos Clínicos

Scientific and Educational Value of Case Reports

Helena Donato

O objetivo, ao publicar casos clínicos multidisciplinares, é ajudar a aumentar o conhecimento, permitindo a partilha de experiências e fornecer um guia de cuidados ao doente.

Um caso clínico é a menor unidade publicável na literatura médica e constitui a forma mais antiga de comunicação médica. É uma narrativa que descreve com fins médicos, científicos ou educativos um problema médico experienciado em um ou mais doentes.¹ Habitualmente se são reportados mais casos são denominados séries de casos.² Alguns editores consideram mais de três casos uma série de casos enquanto que outros recomendam cinco como o tamanho máximo da amostra para a tipologia caso clínico.³

Qual é o valor dos casos clínicos em Medicina? Historicamente, os casos clínicos provaram ser extremamente valiosos para os médicos confrontados com novas doenças, novos tratamentos. O relato mais antigo data de 1600 AC.²

Os casos clínicos (CC) têm sido a base de avanços na Medicina, precederam Hipócrates e vários milénios depois continuam a fazer avançar a ciência médica. Os CC eram o tema das cartas trocadas entre colegas, a partir das quais as revistas científicas tiveram origem no séc. XVII (em 1665 o francês *Journal des Sçavans* e o inglês *Philosophical Transactions*).⁴

Os CC tornaram-se especialmente populares no séc. XIX quando o ensino da Medicina se tornou mais orientado para a clínica. Os CC contam a história dos doentes, e os médicos continuam a gostar de aprender através das experiências clínicas dos colegas.⁴

Ao longo dos anos, descobertas significativas foram descritas por intermédio de CC. Exemplos da sua relevância abundam na literatura médica, como a descoberta de uma nova doença cuja primeira descrição foi publicada em 1981 num CC com o título “A preliminary communication on extensively disseminated Kaposi’s sarcoma in a young homosexual man”. Todos os neurologistas conhecem a doença descrita pela primeira vez em 1817 por James Parkinson com o título “An essay on the shaking palsy”.⁵ Por exemplo a relação entre o uso da talidomida e anomalias congénitas, o uso do propranolol no tratamento de hemangiomas hepáticos foram inicialmente publicados como casos clínicos. Muitos outros exemplos de CC como o primeiro veículo para a descrição de doenças desconhecidas podem ser mencionados: síndrome de Edwards ou trissomia 18, neurofibromatose, gripe suína e a síndrome respiratória aguda grave.

Na hierarquia da medicina baseada na evidência os CC estão no mais baixo patamar, mas têm o seu lugar por direito próprio na literatura. Na época das meta-

-análises e ensaios clínicos randomizados, a observação cuidadosa e a descrição precisa de casos clínicos pode deixar valiosas lições. O seu papel é fornecer informação descritiva acerca de um cenário clínico e partilhá-lo com a comunidade médica e científica.¹

Também servem habitualmente como uma primeira experiência na escrita científica, fornecendo uma base sólida para a preparação e publicação de artigos.

Contudo, tem havido um declínio gradual do número de CC publicados em revistas de topo por uma razão pragmática. A publicação de casos clínicos influencia negativamente o fator de impacto das revistas, pois contam como artigos publicados no denominador da equação do cálculo do fator de impacto, mas não aumentam o numerador pois recebem poucas citações.⁴ Assim, é fácil de entender porque é que as revistas preocupadas em manter um fator de impacto elevado diminuíram drasticamente o número de casos clínicos a publicar ou deixaram mesmo de os publicar. Mas como não há dúvidas que os CC são importantes para o ensino clínico e para a partilha de experiências clínicas, fornecendo informação relevante e atual para a ciência médica, nesta última década têm surgido novas revistas que só se dedicam à publicação de casos clínicos, e o número de casos publicados tem aumentado.

É importante reconhecer o valor dos CC, são histórias que muito embora não constituam “evidência” no sentido em que usamos esse termo em Medicina, desempenham um papel relevante na partilha de conhecimento importante e continuam na primeira linha de evidência do que realmente aconteceu. O ato de registar, discutir com colegas e publicar observações clínicas, continua a ser essencial na Medicina e nos cuidados ao doente. São várias razões para publicar esta tipologia de artigo^{5,6}:

- Identificação e descrição de uma doença pouco frequente, rara ou desconhecida;
- Associações de doenças ou sintomas que podem gerar um desafio no diagnóstico ou tratamento;
- Identificação de uma etiologia atípica de uma doença;
- Identificação de manifestações raras de uma doença conhecida;

- Elucidação do mecanismo ou uma nova visão da patogénese de uma doença;
- Descrição de uma ferramenta de diagnóstico original;
- Partilha de um diagnóstico diferencial desafiante;
- Descrição de uma nova intervenção terapêutica;
- Detecção de um efeito secundário raro ou novo; interações adversas que nunca foram relatadas ou pouco usuais;
- Resultado inesperado (positivo ou negativo);
- Ilustração de uma nova hipótese clínica ou para suportar ou deixar de confirmar uma hipótese;
- Descrição de um erro em cuidados de saúde, suas causas e implicações.

Embora os CC sejam uma forma frequente de publicação na literatura médica há uma grande variação na qualidade destes. Até muito recentemente não existia um guia para o relato de casos clínicos. Para os uniformizar e melhorar a qualidade e transparência surgiram em 2013 as CARE *guidelines*, que foram revistas em 2016 e que consistem numa *checklist* de 14 itens-chave que devem ser incluídos num bom caso clínico: Título; Palavras-chave; Resumo; Introdução; Informação do doente; Achados clínicos; Cronologia; Avaliação diagnóstica; Intervenção terapêutica; Seguimento e resultados; Discussão; Perspetiva do doente; Consentimento informado; Informação adicional.⁷

Título – o título é o primeiro componente do CC a ser lido, assim, deve dar uma ideia acerca do conteúdo. Deve ser informativo, preciso, relevante, conciso, interessante e atraente.

Resumo – o resumo é uma das partes mais importantes porque habitualmente, em conjunto com o título, é a informação que está disponível nas bases de dados eletrónicas e a sua leitura leva à decisão de ler ou não o CC completo. O resumo deve ser uma versão concisa e condensada de todo o artigo. Esta secção normalmente não excede as 150 palavras e não devem ser usadas abreviaturas nem mencionadas referências.

Palavras-chave – é uma secção importante para a indexação do artigo e facilita a sua recuperação numa pesquisa bibliográfica.

Introdução – na introdução o objetivo do CC deve ser claramente descrito e fornecida a informação de fundo (*background*) para demonstrar como o caso contribui para a literatura existente. A justificação para a publicação do caso deve ser suportada por referências relevantes. Permite ao autor descrever o contexto, referir-se a casos similares já reportados na literatura e explicar o objetivo por trás do relato do caso. No máximo tem 2 parágrafos. É nesta secção que as abreviaturas e/ou acrónimos podem começar a ser usadas depois de definidas no texto.

Relato do caso – o relato do caso constitui o corpo principal do CC. Esta secção pode ser dividida em subsecções com os subcabeçalhos apropriados (informação do doente; achados clínicos; cronologia; avaliação diagnóstica; intervenção terapêutica; seguimento e resultados). Esta secção constitui o corpo principal do CC, os acontecimentos devem ser apresentados por ordem cronológica. Só deve conter informação pertinente e nada de supérfluo ou confuso. É essencial anonimizar o mais possível os doentes, evitando nomes e iniciais, omitindo detalhes pessoais não essenciais. A clareza é essencial mas, mantendo a confidencialidade dos doentes. Estes não devem ser identificados por qualquer informação ou fotografia.

Se incluir mais do que um doente, esta secção deve existir para cada um dos doentes.

Discussão – a discussão é uma secção importante do CC e deve ser breve e focada. Na discussão o caso deve ser comparado com similares publicados na literatura, avaliar a precisão do caso e realçar a sua aplicabilidade na prática clínica, o valor que o caso acrescenta ao conhecimento deve ser realçado e qualquer limitação do caso deve ser mencionada. Na comparação do novo caso com o conhecimento anterior, o autor deve resumir brevemente a literatura publicada, mostrar como o caso difere do que foi previamente publicado e como contribui para o conhecimento médico.

Conclusão – a conclusão é o último parágrafo da Discussão ou pode ser uma secção separada, que deve fornecer uma “*take home message*” concisa e clara com “*teaching points*”, evitando repetir os conceitos

já expressos. Uma mensagem final fundamentada, onde indica claramente as principais conclusões do caso e dá uma explicação clara da sua importância e relevância. Se são necessários mais estudos é altamente aconselhável ser específico sobre o tipo de investigação sugerida.

Perspetiva do doente – esta secção é uma oportunidade para o doente acrescentar a descrição do caso na sua própria perspetiva. É uma secção opcional.

Consentimento – esta secção deve ser obrigatória. Deve ser fornecida uma declaração confirmando que o doente, tutor legal ou descendente deram o consentimento informado para que o caso fosse publicado.

Informação adicional – este item é composto pela secção de Agradecimentos (é uma secção facultativa), em que todos os que contribuíram para o caso de forma substancial, mas que não cumprem os critérios da autoria, são reconhecidos. Também deve conter declaração de conflitos de interesse, em que os autores devem indicar todos os potenciais conflitos de interesse, e a fonte de financiamento.

Referências – nesta secção devem ser indicados todos os casos clínicos publicados que são relevantes para o caso que se está a descrever. A menos que seja de interesse histórico, as referências devem ser tão contemporâneas quanto possível e limitadas às mais relevantes para o caso, normalmente não mais de 10-15.

Figuras e tabelas – o doente não deve ser identificado por qualquer informação ou fotografia. O CC deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de figuras/tabelas não deve ser superior a 5.

Um CC deve seguir a regra dos Cs: claro, conciso, curto, coerente, competência e o consentimento.

Os CC são uma ferramenta valiosa para os jovens médicos reconhecerem questões clínicas que possam surgir na prática clínica diária, podem formular uma questão clínica e encontrar a melhor evidência para responder à questão através da realização de uma pesquisa da literatura aprofundada e eficaz. Durante a pesquisa avaliam criticamente a literatu-

ra médica e selecionam a apropriada para suportar o caso. Escrevendo um CC ganham experiência em pesquisa da literatura e escrita médica.¹ A publicação de um CC pode muito bem ser o início de uma carreira de sucesso na escrita científica.

Dedicando mais um livro ao relato de casos clínicos, acreditamos sinceramente que histórias valiosas são contadas, apresentações invulgares de uma doença frequente são elucidadas, interações medicamentosas adversas e sintomas de doenças podiam ser negligenciados se não fossem relatados. O valor dos casos clínicos na descrição de novos procedimentos também não pode ser esquecido. Os CC objetivos, precisos, verificáveis e com relevância prática são fontes úteis e valiosas de conhecimento científico e de informação para os cuidados aos doentes.

Tal como Sir William Osler uma vez disse “Always note and record the unusual... Publish it. Place it on permanent record as short concise note. Such communications are always of value”.⁸

Referências

1. Florek AG, Dellavalle RP. Case reports in medical education: a platform for training medical students, residents, and fellows in scientific writing and critical thinking. *J Med Case Rep.* 2016 Apr 6;10:86.
2. Martínez Martínez G, Noreña AL, Martínez Sanz JM, Ortiz Moncada R. Revision metodologica para escribir y publicar casos clínicos: aplicaciones en el ambito de la nutricion. *Nutr Hosp.* 2015;32:1894-908.
3. Esene IN, Kotb A, ElHusseiny H. Five is the maximum sample size for case reports: statistical justification, epidemiologic rationale, and clinical importance. *World Neurosurg.* 2014;82:e659-65.
4. Sataloff RT. Case reports in medicine. *Ear Nose Throat J.* 2013;92:324-6.
5. Rison RA. A guide to writing case reports for the Journal of Medical Case Reports and BioMed Central Research Notes. *J Med Case Rep.* 2013;7:239.
6. Sun Z. Tips for writing a case report for the novice author. *J Med Radiat Sci.* 2013;60:108-13.
7. Equator Network. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. [accessed Oct 2016]. Available from: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/care/>.
8. Nguyen JT, Shahid R, Manera R. Writing case reports: how to enjoy the journey. *Clin Pediatr.* 2014;53:1313-7.



CASOS CLÍNICOS

MULTIDISCIPLINARES



Abordagem Multidisciplinar do Cancro do Reto: A Propósito de um Caso

Multidisciplinary Approach to Rectal Cancer: A Case Report

Carlos Vaz¹, António Quintela¹, Orlando Nunes², Maria Julieta Silva³, Nuno Jalles⁴, Miguel-Angel Campos⁵, Paula Borralho⁵, Luís Galindo⁶, Nelson Silva⁶, Dirk Arnold¹, Ricardo Girão⁶

Autor Correspondente: Carlos Vaz [carlos.vaz@jmellosaude.pt]

RESUMO

Nos últimos quinze anos tem havido um renovado interesse no tratamento do cancro do reto motivado por avanços científicos e tecnológicos observados em áreas como a imagiologia - com o novo papel central da ressonância magnética no estadiamento locorregional, a radioterapia, a quimioterapia e a técnica cirúrgica. A realização e interpretação rigorosa da ressonância magnética coloca esta técnica na vanguarda da decisão sobre a necessidade de quimiorradioterapia neoadjuvante e decisão cirúrgica. O advento e a expansão da cirurgia minimamente invasiva, nomeadamente, cirurgia laparoscópica, cirurgia vídeo-endoscópica transanal e cirurgia robótica, têm permitido melhorar substancialmente os resultados funcionais e a qualidade de vida após cirurgia *major* de ressecção (redução da incidência de síndrome da ressecção anterior baixa e de necessidade de recurso a colostomia definitiva), sem compromisso dos resultados oncológicos. Os autores apresentam o caso de uma doente com 68 anos com um cancro do reto baixo. A sua avaliação e opções terapêuticas descrevem de forma exemplar os benefícios de uma abordagem multidisciplinar, em relação às funções complementares da imagiologia (estadiamento locorregional por ressonância magnética), radioterapia, oncologia médica e da mais moderna técnica cirúrgica (cirurgia robótica).

PALAVRAS-CHAVE: Estadiamento das Neoplasias; Idoso; Neoplasias do Reto/cirurgia; Neoplasias do Reto/quimioterapia; Neoplasias do Reto/radioterapia; Ressonância Magnética

ABSTRACT

There has been a renewed interest in rectal cancer treatment in the last 15 years, most probably due to scientific and technological advances from several domains including imaging, with the important role of magnetic resonance imaging in loco-regional staging, radiotherapy, chemotherapy and surgical technique. Magnetic resonance imaging is at the forefront of neoadjuvant chemo-radiotherapy and surgical decisions. In addition, the advent and expansion of minimally invasive surgery, namely laparoscopic, video-endoscopic trans-anal and robotic modalities have allowed for major functional and quality of life improvements after surgical resection (reduction of low anterior resection syndrome and permanent colostomy rate), without compromising oncologic outcomes.

1. Unidade de Diagnóstico e Tratamento Integrado de Cancro Colorretal, Instituto CUF de Oncologia, Lisboa, Portugal. 2. Serviço de Oncologia Médica, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. 3. Serviço de Radioterapia, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. 4. Departamento de Imagiologia, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. 5. Serviço de Anatomia Patológica, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 6. Serviço de Cirurgia Geral, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal.

The authors present a case report of a 68-year-old female with a very low rectal cancer. Her evaluation and the therapeutic options describe the benefits of a multidisciplinary approach in an exemplary fashion, in relation to the important complementary roles of imaging (loco-regional magnetic resonance imaging staging), radiotherapy, medical oncology and the most advanced surgical technique (robotic surgery).

KEYWORDS: Aged; Magnetic Resonance Imaging; Neoplasm Staging; Rectal Neoplasms/drug therapy; Rectal Neoplasms/radiotherapy

Introdução

O cancro do reto define-se como um tumor maligno cuja extremidade distal está a 15 cm ou menos da margem do ânus, medido por retossigmoidoscopia rígida.¹ Tem uma incidência de 15-25/100 000 na União Europeia, constitui cerca de 35% da incidência de cancro colorretal e uma mortalidade de 20-50%.²

Nos últimos quinze anos tem havido um renovado interesse no tratamento do cancro do reto. Este renascimento, provavelmente, deve-se aos importantes avanços científicos e tecnológicos observados em áreas como a imagiologia - com o novo papel central da ressonância magnética (RM) no estadiamento locorregional -, a radioterapia (RT), a quimioterapia (QT) e a técnica cirúrgica.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 68 anos de idade, com queixas de hematoquézias desde há 6 semanas. O exame proctológico, incluindo toque retal e retossigmoidoscopia rígida, revelou uma lesão nodular, fixa, ulcerada e friável da face ântero-lateral direita do reto, com cerca de 3 cm de maior dimensão, que dis-

tava 1 cm da linha pectínea e 4 cm da margem anal. Foi feita colonoscopia total com biópsias, que excluiu a presença de lesões síncronas do cólon ou do reto. A anatomia patológica revelou adenocarcinoma bem diferenciado (baixo grau) (Fig. 1). O doseamento do antigénio carcino-embrionário (CEA) foi normal. Foi realizada tomografia computadorizada (TC) toracoabdominal que excluiu metastização à distância. A RM pélvica (Fig.s 2 e 3) confirmou um tumor do terço inferior do reto, face anterior, sem contacto com o aparelho esfinteriano ou com os músculos elevadores do ânus, com invasão através da *muscularis propria*, penetrando a gordura peri-retal em menos de 5 mm (T3b), invasão de dois gânglios linfáticos da gordura mesorretal, com fáschia mesorretal livre e sem evidência de invasão vascular extramural: cT3bN1 – estágio III. Aos dez dias após o diagnóstico foi feita avaliação em consulta multidisciplinar de decisão terapêutica.

Foi decidida a realização de quimiorradioterapia (QRT) neoadjuvante com administração de RT 50,4 Gy em 25 frações (“esquema longo”) em associação com capecitabina.

Sete semanas após o término da QRT neoadjuvante foi reavaliada clinicamente, incluindo exame proc-

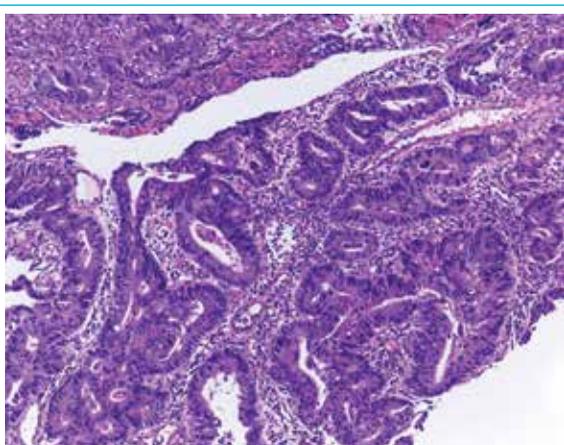


FIGURA 1. Histologia da biópsia.



FIGURA 2. RM pré-terapêutica neoadjuvante axial T2.



FIGURA 3. RM pré-terapêutica neoadjuvante sagital T2.



FIGURA 4. RM pós-terapêutica neoadjuvante axial T2.



FIGURA 5. Ressecção anterior do reto robótica.



FIGURA 6. Peça operatória de excisão total do mesorreto.

tológico: observou-se uma significativa redução da massa tumoral, indiciando boa resposta; mantém, contudo, um nódulo mucoso palpável, não ulcerado, com cerca de 15 mm de diâmetro, não podendo concluir-se por uma resposta clínica completa. A RM de reestadiamento realizada na mesma altura revelou boa resposta (Fig. 4): *tumor regression grade* (TRG) 1 na escala de avaliação proposta pelo Mercury Study Group³ com resposta imagiológica completa ou quase completa, yTONO.

Na reavaliação em consulta multidisciplinar foi colocada indicação para cirurgia de ressecção com excisão total do mesorreto. Atendendo à localização do tumor no reto baixo e dada a previsível dificuldade de preservação do aparelho esfíncteriano, foi decidido o recurso à cirurgia robótica. Por se ter verificado uma boa resposta, a cirurgia foi diferida para as 12 semanas após o término da QRT.

A doente foi submetida, no bloco operatório e sob anestesia geral, a uma ressecção anterior do reto robótica, com excisão total do mesorreto (Fig. 5); foi realizada anastomose colo-anal por via perineal e montada uma ileostomia de derivação na fossa ilíaca direita. O pós-operatório decorreu sem complicações. O estudo anatomopatológico da peça operatória descreveu: mesorreto completo (Fig. 6); identificou-se zona de espessamento da parede (correspondente ao “leito tumoral”) (Fig. 7A) que histologicamente correspondeu a focos de calcificação distrófica, com reação inflamatória com células gigantes multinucleadas, sem tecido neoplásico viável (Fig. 7B). Foram isolados 16 gânglios linfáticos, todos sem tumor. Conclui-se existir resposta completa: ypTONO.

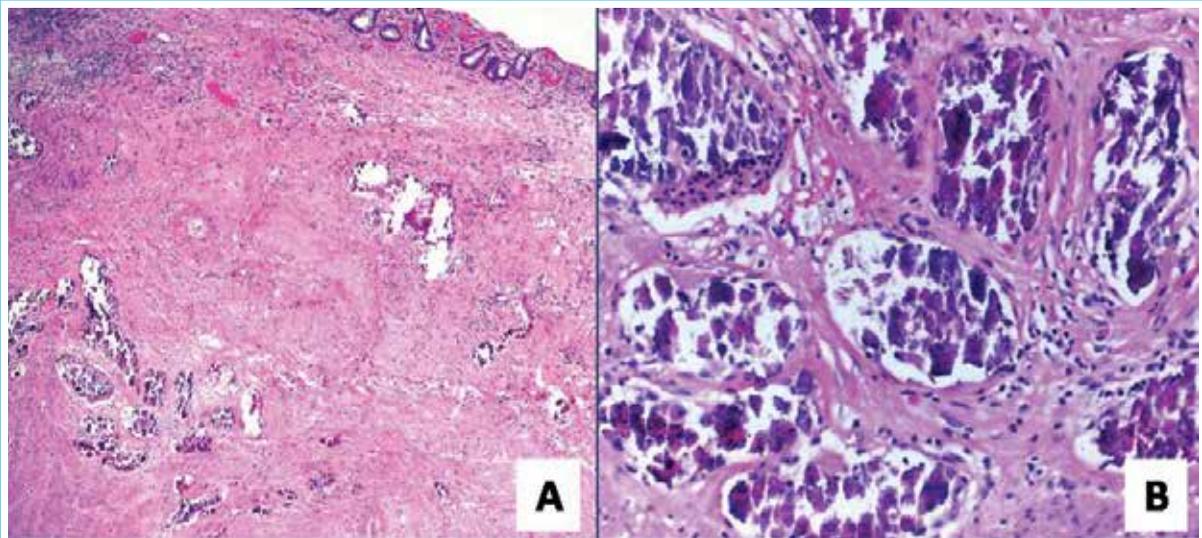


FIGURA 7. A) e B) Histologia da peça operatória.

Após nova reavaliação em consulta multidisciplinar de decisão terapêutica, foi submetida a QT adjuvante com capecitabina durante 3,5 meses, que terminou há quatro semanas. Encontra-se neste momento a iniciar o período de vigilância. Apresenta boa tonicidade dos esfíncteres ao toque retal; vai fazer estudo funcional anorretal no contexto de preparação para encerramento da ileostomia.

Discussão

O percurso clínico desta doente, nas fases de diagnóstico, avaliação de risco/estadiamento e terapêutica, ilustra a organização institucional multidisciplinar e integrada do Instituto CUF de Oncologia, que acompanha os avanços que se têm observado nas diversas áreas envolvidas no tratamento do cancro do reto.

A RM realizada com protocolo de alta resolução e bobine adequada, segundo as *guidelines* de execução e interpretação do Mercury Study Group,⁴ é o exame de eleição para o estadiamento locorregional. Com efeito, evidência científica recente tem demonstrado que a avaliação dos estádios T e N por RM é fiável e reproduzível e constitui um fator independente de predição de recorrência local (RL) e de redução da sobrevida, sobreponível à observação anatomopatológica correspondente. Mais, a RM permite identificar dois fatores de prognóstico adicionais, aparentemente mais relevantes para a predição de RL e de redução de sobrevida do que o estadiamento T e N: o envolvimento da fásia mesorretal (definido pela presença de tumor a 1 mm ou

menos da mesma) e a presença de invasão vascular extramural (EMVI – *extramural vascular invasion*). De facto, a identificação de envolvimento da fásia mesorretal ou de EMVI por RM na fase pré-terapêutica tem significado prognóstico e é um fator independente de predição de RL e de redução da sobrevida, sobreponível à observação anatomopatológica pós-operatória dos mesmos achados. É de salientar que estes trabalhos do Mercury Study Group permitem identificar um subgrupo de doentes em estágio II e III no qual a QRT neoadjuvante parece não apresentar vantagem adicional e que, como tal, será melhor tratado apenas por cirurgia de ressecção adequada (por exemplo, tumor T3b e ou N1 do terço superior do reto, com fásia mesorretal livre e sem EMVI) – evitando os custos adicionais associados e a toxicidade relevante da QRT neoadjuvante.^{5,6} Este facto levou a uma alteração recente nas linhas de orientação da European Society for Medical Oncology (ESMO), que agora incorporam esta importante alteração (também já prevista no protocolo do Instituto CUF de Oncologia) – ao contrário das linhas de orientação da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que se mantêm mais conservadoras. No caso em apreço, a RM foi realizada com administração de contraste positivo intra-retal cerca de 15 minutos antes da realização do exame, foi utilizado bobine de *phase-array* de 8 canais, tendo o exame sido realizado num aparelho de 1,5 T. Obtiveram-se planos sagitais, axiais e coronais em ponderação T2, com espessura de corte de 3-5 mm, dirigidos para a parede do reto e um plano axial em ponderação T1,

cortes de 5 mm de espessura, entre as cristas ilíacas e o pavimento pélvico para a pesquisa de adenopatias locorregionais. Observou-se um tumor T3b, N1 (dois gânglios linfáticos com evidência de invasão por tumor), com fásia mesorretal livre e sem invasão vascular extramural, localizado no terço inferior do reto. Esta localização num tumor T3 e/ou N+ determina, em qualquer linha de orientação, a indicação para QRT neoadjuvante.

A ecoendoscopia retal tem hoje um papel menor na avaliação destes doentes: é muito dependente do executante, as lesões altas ou estenosantes são de difícil acesso e é pouco fiável na identificação de gânglios linfáticos invadidos e de invasão vascular extramural. Por estas razões, reserva-se para os casos em que haja suspeita de cancro precoce (cT1-T2), para quando se verificar discordância entre endoscopia e RM e para tumores do terço inferior do reto, quando houver suspeita de invasão dos esfíncteres e/ou dos músculos levantadores do ânus. Não sendo este o caso, optou-se pela não realização deste exame.

A RT pré-operatória tem demonstrado, de forma consistente, reduzir o risco de recorrência local.⁷ No tratamento com QRT neoadjuvante, a adição de QT parece aumentar a sensibilidade do tumor à radiação, ao mesmo tempo que permite o controlo sistémico da doença.⁸ No caso presente, foi realizada QRT antes da cirurgia e QT após cirurgia. A QRT neoadjuvante é hoje considerada um *standard* na terapêutica do cancro do reto neste estágio. A generalidade das *guidelines* defende esta opção (ESMO e NCCN, nível 1 de evidência). A sua justificação advém, acima de tudo, da redução das taxas de recorrência local (um problema de significativa morbilidade, hoje porventura um pouco esquecida por ser mais rara, mas de grande relevância para o doente afetado, porque é muito incapacitante e de muito difícil controlo). Também com esta modalidade é possível minimizar as toxicidades⁹ (em comparação com os esquemas de RT/QRT realizados após cirurgia, como era inicialmente prática comum). O esquema de QRT, habitualmente utilizado, consiste na administração de 50,4 Gy em 25 frações (“esquema longo” em associação com uma fluoropirimidina administrada continuamente. Neste caso foi usada capecitabina, porque é de mais fácil administração¹⁰ (oral, em oposição aos esquemas de perfusão contínua com 5FU) e também tem segurança e eficácia

bem documentadas, nomeadamente traduzidas em redução de volume tumoral na ordem dos 50 a 60% e taxas de resposta patológica completa na ordem dos 15 a 20%. A vantagem da QT adjuvante (após QRT neoadjuvante e cirurgia) não está tão bem documentada. Sucessivos ensaios e meta-análises nos últimos 20 anos vão fornecendo evidência que, se favorável, é quase marginal no benefício. Contudo, seja pela evidência acumulada (mesmo que ligeira e por vezes contraditória), seja por extrapolação da experiência com o cancro do cólon em estágio III, as linhas de orientação da NCCN e da ESMO recomendam a sua utilização no cancro do reto em estágio II ou superior.¹¹ Na ausência de seguras recomendações, bem como na identificação clara de subgrupos que mais possam obter benefício, optou-se neste caso por quimioterapia com capecitabina (4 ciclos) – à facilidade de administração alia-se a abstenção de usar oxaliplatina (outra alternativa corrente neste contexto), evitando-se os efeitos tóxicos desta, por vezes com sequelas duradouras.

A RM é também o exame de eleição para a avaliação do grau de resposta tumoral após QRT neoadjuvante. É utilizada a escala de grau de regressão tumoral (TRG – *tumor regression grade*) com base em RM, adaptada pelo Mercury Study Group^{3,12} da escala TRG com base anatomopatológica previamente proposta por Dworak *et al.* Apesar de alguma controvérsia em relação à necessidade deste reestadiamento, o mesmo tem vindo a ser recomendado pelas linhas de orientação da NCCN e da ESMO, sendo também adotado pelo *Protocolo de Avaliação e Tratamento de Cancro do Reto* aprovado e em vigor no Instituto CUF de Oncologia. Com efeito, a estratégia terapêutica subsequente pode ser alterada em função da resposta observada; além disso, o grau de resposta fornece relevante informação sobre o prognóstico, sendo melhor no caso de boa resposta. Neste caso observou-se uma resposta completa na RM – à qual não correspondeu uma resposta completa clínica, continuando a palpar-se uma massa no local do tumor inicial, embora com redução de volume de 50% (coincidente com área de fibrose na RM de reestadiamento). Uma vez que não se observou uma resposta clínica completa, a doente não era elegível para uma estratégia de *watch-and-wait*. Além disso, ainda que se tivesse verificado uma resposta clínica completa, não decorre na nossa instituição nenhum ensaio de *watch-and-wait/organ preservation*, pelo

que, em qualquer caso, e não havendo ainda estudos prospetivos e randomizados que legitimem esta estratégia fora de ensaios clínicos, a mesma não teria sido proposta. A doente foi reavaliada nesta fase em consulta multidisciplinar de decisão terapêutica e foi decidido avançar para cirurgia *major* de ressecção abdominal; uma vez que se observou boa resposta ao tratamento neoadjuvante, a operação foi diferida até às doze semanas após o término do referido tratamento.

A excisão total do mesorreto descrita por Heald B na década de 1980 teve um impacto histórico no controlo local da doença. A cirurgia de ressecção *major* tem, contudo, efeitos secundários importantes: perturbação das funções de continência anal e urinária e sexual (síndrome da ressecção anterior baixa/*low anterior resection syndrome* - LARs) e, no caso de tumores muito baixos, necessidade de amputação abdominoperineal com recurso a colostomia definitiva. O advento e a expansão da cirurgia minimamente invasiva, nomeadamente, cirurgia laparoscópica, cirurgia vídeo-endoscópica transanal e cirurgia robótica, têm permitido melhorar substancialmente os resultados funcionais e a qualidade de vida após cirurgia *major* de ressecção (redução da incidência de LARs e de necessidade de recurso a colostomia definitiva), sem compromisso dos resultados oncológicos.

Em 2002 Lacy A *et al*, demonstraram que a cirurgia laparoscópica no cancro do cólon apresentava, sobre a cirurgia aberta, todas as vantagens inerentes à cirurgia minimamente invasiva e, mais importante, *outcomes* oncológicos superiores. Estes resultados seriam confirmados dois anos depois por Nelson H *et al* e por muitos outros autores subsequentemente. Demonstrou-se mais tarde que no cancro do reto a cirurgia laparoscópica apresenta, em relação à cirurgia aberta, *outcomes* oncológicos similares (ou, tendencialmente, mais favoráveis), permite o início mais precoce da QT adjuvante quando indicada e todas as vantagens da cirurgia minimamente invasiva¹³; mais recentemente parece demonstrar-se, também, menos incidência de disfunção sexual.

O único grande estudo prospetivo e randomizado que compara a cirurgia laparoscópica com a cirurgia robótica no tratamento do cancro do reto, o ROLARR *trial*, está ainda em curso. Os resultados preliminares deste estudo, apresentados em junho

de 2015 no congresso anual da American Society of Colon and Rectal Surgeons, em Boston, revelaram que a cirurgia robótica apresenta *outcomes* oncológicos e resultados funcionais similares aos que se observam para a cirurgia laparoscópica; no entanto, em doentes do sexo masculino, obesos e com tumores do terço inferior do reto – isto é, os doentes que apresentam maior dificuldade técnica – a cirurgia robótica parece apresentar resultados funcionais (continência urinária e função sexual) superiores. Estes resultados acontecem apesar do importante viés em desfavor da cirurgia robótica que tem sido apontado ao ROLARR *trial*: foi incluído um grande número de centros (e de cirurgiões) com experiências muito diferentes em cirurgia robótica; de acordo com os requisitos mínimos de experiência para inclusão no estudo, vinte intervenções realizadas por cirurgia robótica seriam suficientes (todos os centros incluídos tinham já experiência de várias centenas de casos por cirurgia laparoscópica).

A evidência que já existe, baseada num grande número de estudos prospetivos mas não randomizados, demonstra que a cirurgia robótica apresenta, em relação à cirurgia laparoscópica, *outcomes* oncológicos similares, menos taxa de conversão em cirurgia aberta e melhores resultados funcionais em relação às funções urinária e sexual.^{14,15} A cirurgia robótica apresenta algumas vantagens técnicas evidentes sobre a cirurgia laparoscópica, as quais são de observação direta e não carecem de prova científica: visão tridimensional, instrumentos com articulações intracorpóreas de utilização intuitiva, ergonomia ideal e integração intraoperatória com técnicas de imagem (ex.: RM ou imunofluorescência). É legítimo assumir que estes benefícios instrumentais, para um mesmo cirurgião, se traduzam numa maior qualidade do ato cirúrgico e, conseqüentemente, em mais segurança e mais conforto para o doente. Nesta doente foi realizada uma ressecção anterior baixa do reto robótica, com anastomose colo-anal manual por via perineal e ileostomia de derivação. Neste caso, é duvidoso que a conservação dos esfíncteres tivesse sido possível sem o recurso à cirurgia robótica; a função urinária recuperou completamente em relação ao pré-operatório poucos dias após a operação. O novo sistema cirúrgico robótico Da Vinci Xi® apresenta uma grande versatilidade em relação aos sistemas anteriores, permitindo que se realize toda a intervenção de forma confortável com um *docking*

único, a utilização da câmara em todas as portas e o recurso à imunofluorescência para avaliação da perfusão do intestino a utilizar na anastomose.

▲ Conclusão

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente do sexo feminino, 68 anos de idade, com um cancro do reto baixo, cuja avaliação e opções terapêuticas ilustram de forma exemplar o benefício de uma abordagem multidisciplinar e os papéis complementares da Imagiologia (importância da avaliação locorregional com RM), da Radioterapia, da Oncologia Médica e das técnicas cirúrgicas mais recentes (cirurgia robótica).

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

▲ Referências

1. Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Petrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *Am J Surg.* 2008;196:904-8; discussion 908.
2. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6: vi81-8.
3. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol.* 2011;29:3753-60.
4. Wale A, Brown G. A practical review of the performance and interpretation of staging magnetic resonance imaging for rectal cancer. *Top Magn Reson Imaging.* 2014;23:213-23.
5. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg.* 2011;253:711-9.
6. Strassburg J, Ruppert R, Ptok H, Maurer C, Junginger T, Merkel S, et al. MRI-based indications for neoadjuvant radiochemotherapy in rectal carcinoma: interim results of a prospective multicenter observational study. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2790-9.
7. Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. *Swedish Rectal Cancer Trial.* *Eur J Surg.* 1996;162:397-402.
8. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24:4620-5.
9. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30:1926-33.
10. Park JH, Yoon SM, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Kim JC. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer.* 2011;117:3703-12.
11. Sclafani F, Chau I. Timing of therapies in the multidisciplinary treatment of locally advanced rectal cancer: available evidence and implications for routine practice. *Semin Radiat Oncol.* 2016;26:176-85.
12. Patel UB, Blomqvist LK, Taylor F, George C, Guthrie A, Bees N, et al. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response - the MERCURY experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:W486-95.
13. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:637-45.
14. Park EJ, Cho MS, Baek SJ, Hur H, Min BS, Baik SH, et al. Long-term oncologic outcomes of robotic low anterior resection for rectal cancer: a comparative study with laparoscopic surgery. *Ann Surg.* 2015;261:129-37.
15. Broholm M, Pommegaard HC, Gögenür I. Possible benefits of robot-assisted rectal cancer surgery regarding urological and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2015;17:375-81.

Adenocarcinoma do Pulmão em Não Fumador: Uma Entidade Distinta

Lung Adenocarcinoma in Nonsmoker: A Different Entity

Maria Cassiano Neves¹, Paulo Costa^{2,3}, Bárbara Parente⁴

Autor Correspondente: Maria Cassiano Neves [m.q.neves@jmellosaude.pt]

■ RESUMO

O cancro do pulmão em não fumadores (20 a 50% dos casos) tem sido olhado como uma entidade distinta, tanto do ponto de vista epidemiológico como biológico. Doente de 45 anos, não fumadora, com apresentação de cancro do pulmão em estágio IV (cT2aN3M1b), com massa hilar inferior direita de 4,5 cm, derrame pleural maligno, adenopatias torácicas e abdominais pericentimétricas com avidéz na tomografia de emissão de positrões com fluorodeoxiglicose e tomografia computadorizada (PET-FDG/TC) e metástase cerebral única de 4 mm. Histologicamente, adenocarcinoma pulmonar, com positividade para CK7, TTF1 e napsina A. Identificada mutação no exão 19 do gene do *epidermal growth factor receptor* - EGFR. Decidido fazer radiocirurgia da lesão cerebral e tratamento sistémico com afatinib (inibidor irreversível do EGFR). Boa tolerância ao tratamento e excelente resposta após dois meses, redução de 71% da lesão primária e ressonância magnética cranioencefálica sem alterações; após ~quatro meses, redução adicional da lesão primária e resolução do derrame pleural, e PET-FDG/TC sem focos de hipermetabolismo. Dada a excelente resposta, foi decidida radiocirurgia à lesão primária. As mutações do gene EGFR são, em 90%, deleção do exão 19 ou mutação L858R do exão 21. A sua presença é preditiva de resposta aos inibidores da tirosina cinase, que mostraram benefício *versus* quimioterapia. Neste caso, perante a ótima resposta ao afatinib, foi decidido radioterapia da lesão primária, com o objetivo de eliminar a doença residual potencialmente resistente ao tratamento sistémico. Em caso de progressão, caso se identifique mutação de resistência T790M do exão 20, optaremos por inibidor da tirosina cinase de 3ª geração.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células; Inibidores de Proteínas Quinases; Neoplasias do Pulmão; Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico; Tabaco

■ ABSTRACT

Lung cancer in nonsmokers (20-50% of cases) has been regarded as a separate entity, both from an epidemiological and a biological point of view.

Patient 45 years, nonsmoking, stage IV lung cancer (cT2aN3M1b) with hilar mass lower right 4.5 cm, malignant pleural effusion, thoracic and abdominal lymphadenopathy in fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG PET/CT) and a single brain metastasis of 4 mm. Histologically is a lung adenocarci-

1. Serviço de Oncologia Médica, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 2. Serviço de Radioncologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 3. Serviço de Radioncologia, Instituto CUF Porto, Porto, Portugal. 4. Serviço de Pneumologia Oncológica, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal.

noma, with positive for CK7, TTF1 and napsin A, with a mutation in exon 19 of the EGFR gene. It was decided to do radiosurgery of the brain metastasis and systemic treatment with afatinib (irreversible inhibitor of epidermal growth factor receptor - EGFR). The patient had a good tolerance to treatment and excellent response: after 2 months, 71% reduction of the primary lesion and brain magnetic resonance imaging was normal; after 4 months, further reduction of the primary lesion with resolution of the pleural effusion, and FDG PET/CT with evidence of hypermetabolic activity. Given the excellent response, it was decided to do radiosurgery to the primary lesion. Mutations in the EGFR gene are 90% deletion of exon 19 or L858R mutation in exon 21. They are predictive of response to tyrosine kinase inhibitors, which showed benefit versus chemotherapy. In this case, due to the optimal response to afatinib, it was decided to do radiotherapy of the primary tumor, with the purpose of eliminating residual disease potentially resistant to systemic treatment. In case of progression with the presence of T790M resistance mutation in exon 20, we will opt for 3rd generation inhibitor of tyrosine kinase.

KEYWORDS: Adult; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Lung Neoplasms; Protein Kinase Inhibitors; Receptor, Epidermal Growth Factor; Smoking

Introdução

O cancro do pulmão (CP) é a 1ª causa de morte por cancro em todo o mundo.¹ O principal fator de risco conhecido é o tabagismo. No entanto, o CP também é um problema de não fumadores, representando até cerca de 20% dos casos do sexo masculino e podendo atingir os 50% no sexo feminino. Cada vez mais, existe evidência que cancro do pulmão em não fumadores é substancialmente diferente quer do ponto de vista epidemiológico, quer do ponto de vista biológico, para ser considerado uma entidade distinta.²⁻⁵ Com o aumento de casos de cancro do pulmão em não fumadores, este tema torna-se cada vez mais relevante.

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma doente de 45 anos, raça caucasiana, médica, não fumadora, sem antecedentes de relevo.

Em abril de 2016, iniciou quadro clínico caracterizado por tosse e expectoração mucosa, sem febre ou dispneia e perda ponderal de 2 kg; referia também mal-estar abdominal; iniciou na altura tratamento para refluxo gastroesofágico e efetuou uma endoscopia digestiva alta que foi normal. Uma ecografia abdominal revelou derrame pleural, confirmado por radiografia do tórax.

Foi pedida uma tomografia computadorizada (TC) do tórax (realizada no dia 24 de abril de 2016), que revelou uma massa hilar inferior direita com 4,5 cm,

sugestiva de lesão neoformativa e derrame pleural homolateral, de grande volume. No mediastino, identificaram-se 2 a 3 formações ganglionares de menor eixo pericentimétricas. Nos restantes órgãos, referência a 2 lesões hipodensas nodulares do fígado, nos segmentos III e II, sugestivas de hemangiomas, sem alterações morfológicas das glândulas suprarrenais.

A broncofibroscopia revelou edema e ruborização dos esporões brônquicos do lobo médio e inferior, sem evidência de tumor endobrônquico ou obstrução brônquica neoplásica. Estes achados foram compatíveis com inflamação brônquica difusa, que no contexto clínico poderiam traduzir sinais indiretos de neoplasia endobrônquica.

Foi efetuada biópsia pleural e toracocentese evacuadora de 1200 mL de líquido sero-fibrinoso, em 28 de abril de 2016.

Dos restantes exames de estadiamento, a destacar a tomografia de emissão de positrões com fluorodeoxiglicose e tomografia computadorizada (PET-FDG/TC) que apresentou avidéz intensa na massa hilar direita em estudo, sugerindo infiltração neoplásica maligna, bem como em adenopatias torácicas e abdominais e na pleura direita (provável neoplasia primária pulmonar com metastização ganglionar e pleural). A ressonância magnética cranioencefálica (RM-CE) mostrava uma lesão única, com localização cortico-subcortical em topografia parietal parassagital esquerda, de morfologia arredondada, com captação anelar, medindo de maiores eixos 4 mm. Sem edema vasogénico.

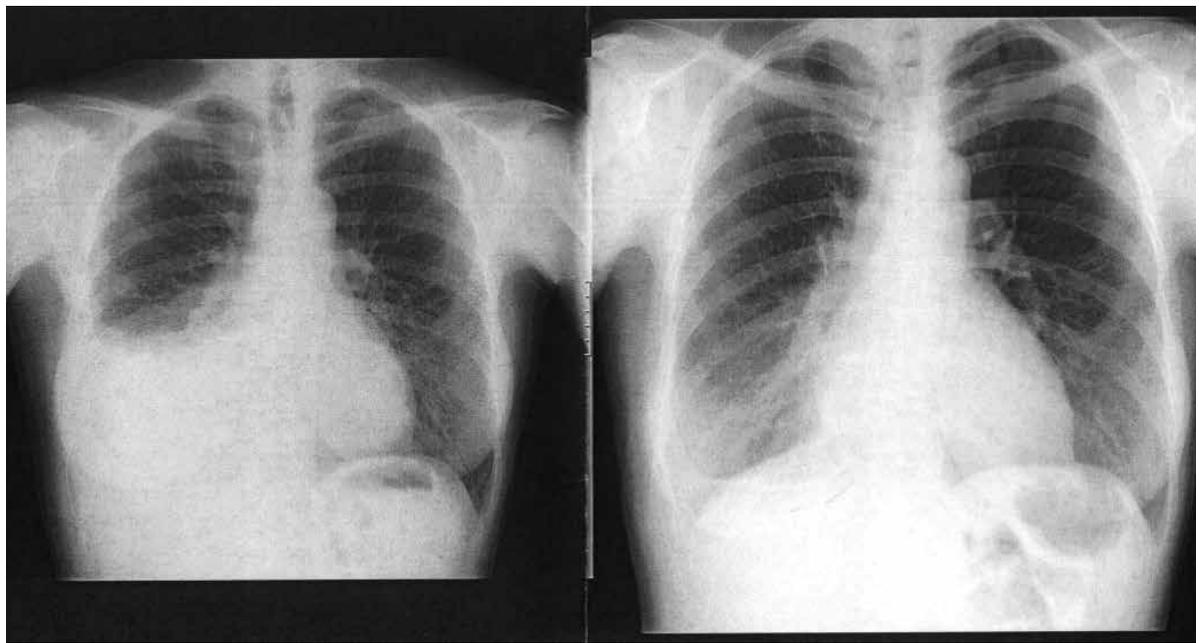


FIGURA 1. Telerradiografia do tórax antes e após toracocentese evacuadora (pré-início do tratamento).

Os resultados patológicos da biópsia pleural, brônquica, líquido pleural e do aspirado brônquico revelaram um adenocarcinoma de origem pulmonar, com positividade para CK7, TTF1 e napsina A.

O estudo mutacional do gene do EGFR (*epidermal growth factor receptor*) revelou uma mutação no exão 19, preditiva de resposta à terapêutica dirigida ao EGFR.

Por agravamento da dispneia, realizou 2ª toracocentese evacuadora, de cerca de 1500 mL de líquido serofibrinoso, com alívio sintomático.

Assim, trata-se de um carcinoma do pulmão de não pequenas células, subtipo adenocarcinoma, estágio IV (cT2aN3M1b).

O caso foi discutido em consulta de grupo multidisciplinar do Hospital CUF Porto e decidido efetuar radiocirurgia da lesão cerebral e tratamento sistémico com afatinib, inibidor do EGFR, de 2ª geração, irreversível.

No dia 17 de maio de 2016, realizou radiocirurgia da lesão cerebral, em fração única, com técnica de intensidade modulada em arco dinâmico (IMRT/RapidArc®), com máscara de imobilização e planeamento de dosimetria computadorizada 3D, através de 4 arcos dinâmicos, na dose de 21 Gy, com fotões de 6 MV.

Em 18 de maio de 2016, iniciou tratamento sistémico com afatinib, 40 mg/dia.

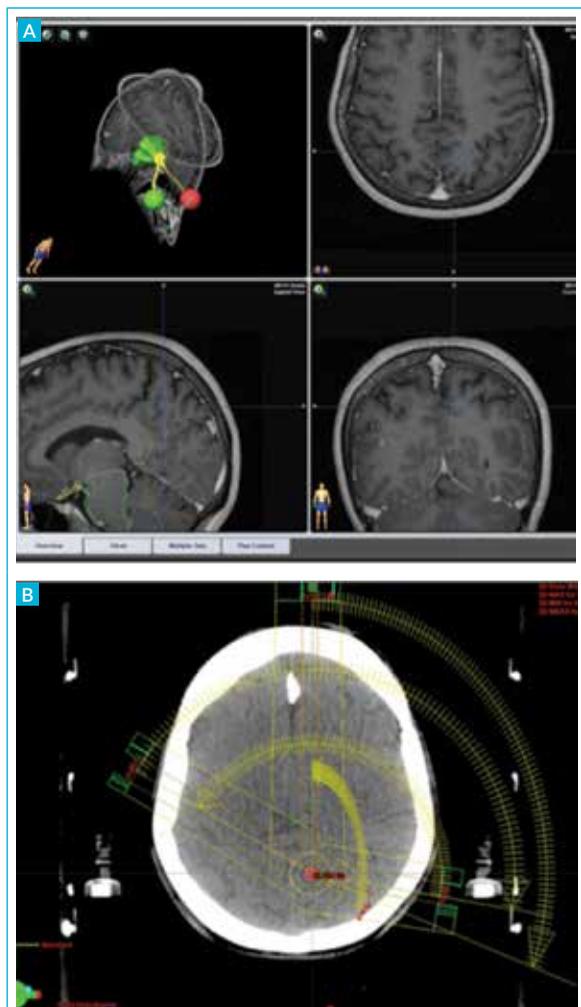


FIGURA 2. Plano de radiocirurgia cerebral (A: RM-CE de planeamento; B: Dosimetria de tratamento).



FIGURA 3. Evolução na TC do tumor primário (A: 24/04/2016; B: 14/07/2016; C: 26/09/2016).

A doente apresentou boa tolerância ao tratamento, apenas com toxicidade grau I, diarreia e *rash* (segundo CTCAE), nas primeiras semanas e que resolveram posteriormente. Desde que iniciou tratamento manteve-se clinicamente assintomática, com peso estável e sem necessidade de efetuar nova toracocentese evacuadora.

Nos exames de avaliação de resposta após 2 meses de tratamento, a TC toracoabdominal mostrou massa infra-hilar direita, de aspeto estrelar com 1,3 x 1,3 cm, isto é, com uma redução 71%. A RM-CE (12 de julho de 2016) foi considerada normal.

Após 4 meses de afatinib, a TC toracoabdominal mostrava lesão espiculada infra-hilar direita com 1,0 x 6 mm, com desaparecimento do derrame pleural e fundos de saco costo-frênicos direitos bem definidos, sem outras alterações *de novo* (Fig. 3). As

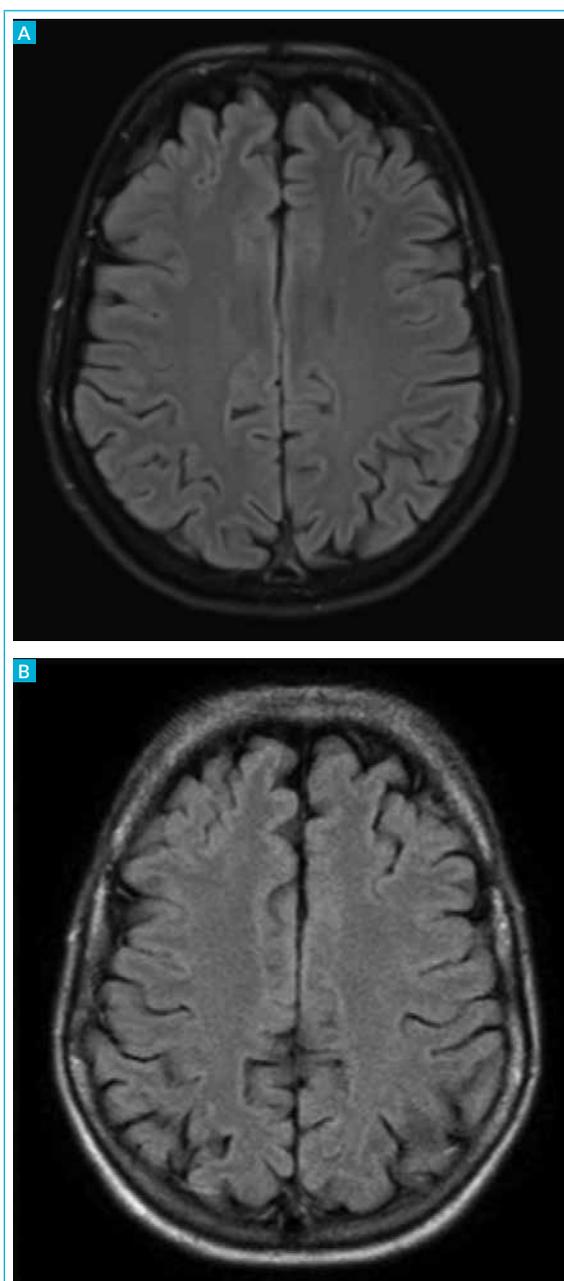


FIGURA 4. RM-CE de controlo, sem evidência de doença cerebral (A: 12/07/2016; B: 28/09/2016).

RM-CE de controlo (Fig. 4) após 4 meses, não evidenciavam lesões expansivas intracranianas. Realizou PET-FDG/TC (Fig. 5) que não mostrou qualquer foco de hipermetabolismo de FDG.

Dada a excelente resposta ao tratamento, com critérios de resposta parcial imagiológica (redução de 78% da lesão primária, desaparecimento do derrame pleural e adenopatias) e de resposta metabólica completa, o caso foi novamente discutido em consulta de grupo multidisciplinar e decidido efetuar radiocirurgia à lesão primária.

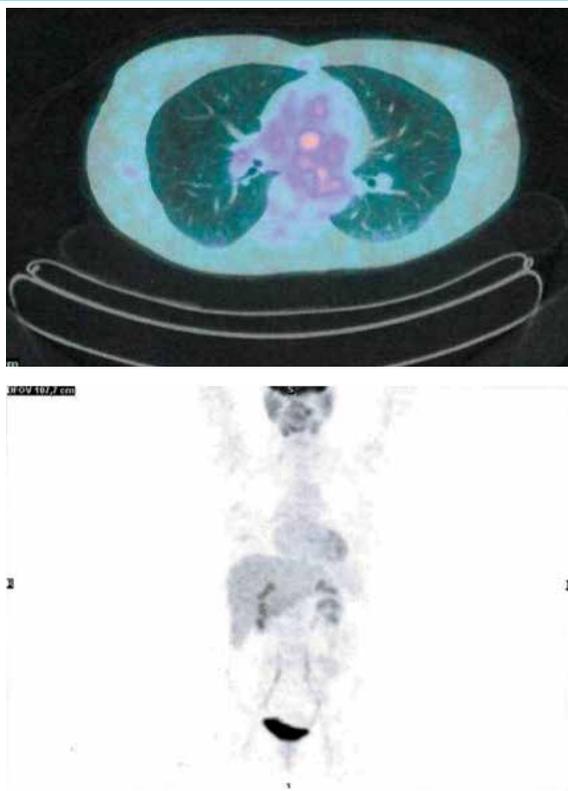


FIGURA 5. PET-FDG/TC de outubro de 2016, sem doença metabólica ativa.

Discussão

Estudos retrospectivos epidemiológicos mostram que, comparativamente com o cancro do pulmão (CP) associado ao tabaco, o CP em não fumadores tem diferente apresentação e sobrevivência global. É mais frequente em mulheres, em asiáticos e apresenta-se com subtipo histológico de adenocarcinoma. Os estudos revelaram diferenças entre estes dois tipos de CP nas aberrações cromossômicas, nas mutações genéticas, nos polimorfismos genéticos e no estado de metilação. Em geral, o CP não associado ao tabagismo tem menos mutações (entre 10 e 100 vezes menos) que o CP associado ao tabaco. Os doentes com CP não associado ao tabagismo respondem melhor ao tratamento com os inibidores da tirosina cinase (TKI). Estas diferenças clínicas e biológicas sugerem que se trata de entidades distintas, quer na apresentação clínica, quer no prognóstico da doença.²⁻⁵

As mutações ativadoras no gene EGFR são mais frequentes, mas não exclusivas, em mulheres, não fumadores e asiáticos. Podem ocorrer entre o exão 18 e o exão 21, sendo que cerca de 90% são deleções

do exão 19 ou mutação L858R do exão 21. Estas mutações aumentam a atividade da tirosina cinase do EGFR, levando a uma hiperativação das vias de sobrevivência intra-celular. A presença de mutações ativadoras é preditiva de resposta aos inibidores da tirosina cinase (TKI) do EGFR. Os primeiros TKI a mostrar atividade no CP com mutação do EGFR foram o erlotinib e o gefitinib, ambos inibidores reversíveis do EGFR. O afatinib é um inibidor irreversível do EGFR que na análise conjunta dos ensaios clínicos LUX-LUNG 3 e 6 mostrou benefício do afatinib *versus* a quimioterapia na sobrevivência livre de progressão, tendo no subgrupo da deleção do exão 19 mostrado benefício na sobrevivência global.⁶ Comparativamente com a quimioterapia, a terapêutica com TKI apresenta melhores taxas de resposta (70% vs 30%) e maior tempo até progressão de doença. É uma terapêutica oral com melhor perfil de tolerância que a quimioterapia, sendo que a maioria dos doentes tem melhoria da qualidade de vida durante o tratamento.

A progressão de doença sob TKI dá-se entre 8 e 13 meses após o início do tratamento. Em cerca de 50% dos casos, a progressão é apenas no local do tumor primário e é resultado do desenvolvimento de clones tumorais resistentes aos TKI nos locais com doença persistente. A mutação T790M do exão 20 é uma mutação de resistência quase sempre secundária que acontece em 50-60% dos casos de progressão sob TKI. Atualmente, existe um TKI de 3ª geração (osimertinib) aprovado para o tratamento de CP com mutação de resistência T790M.^{7,8}

No nosso caso clínico, a primeira abordagem foi radiocirurgia da lesão cerebral, dado ser uma doença oligometastática. É uma técnica que permite um controlo local semelhante à cirurgia, numa única sessão com pouca toxicidade. Assim, foi possível manter a qualidade de vida da doente e iniciar tratamento sistémico de imediato. A escolha do afatinib em relação aos outros TKI deveu-se ao facto de a doente apresentar uma mutação do exão 19.

Dada a ótima resposta ao afatinib, com redução de cerca de 80% do tumor primário e desaparecimento dos outros focos metabolicamente ativos, foi decidido radioterapia estereotáxica da lesão primária. A decisão de consolidar a resposta aos TKI com radioterapia tem como base o racional de que metade das progressões de doença ocorre no local primário.⁹

Assim, elimina-se a doença residual potencialmente resistente ao tratamento com TKI, atrasando a progressão de doença local e o aparecimento de metastização à distância,¹⁰ com consequente melhoria do controlo de sintomas e da qualidade de vida do doente. Existem séries de dados a suportar esta hipótese,¹¹⁻¹⁴ com aumento da sobrevivência livre de progressão entre 6 e 10 meses, estando a decorrer um ensaio clínico que testa esta hipótese (NCT02314364) e cujos resultados aguardamos.

À luz dos conhecimentos atuais, quando houver progressão de doença iremos procurar a existência de mutação de resistência T790M do exão 20, preferencialmente através de biópsia líquida, e se esta for negativa recorreremos ao tecido tumoral se acessível. Se for detetada, a doente terá indicação para TKI de 3ª geração. Se não for detetada o tratamento consistirá em quimioterapia com um duplete que inclua platino.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
2. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell.* 2012;150:1121-34.
3. Toyooka S, Matsuo K, Shigematsu H, Kosaka T, Tokumo M, Yatabe Y, et al. The impact of sex and smoking status on the mutational spectrum of epidermal growth factor receptor gene in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:5763-8.
4. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers - a different disease. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:778-90.
5. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol.* 2007;25:561-70.
6. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:141-51.
7. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1643-1652.
8. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1689-99.
9. Al-Halabi H, Sayegh K, Digamurthy SR, Niemierko A, Piotrowska Z, Willers H, et al. Pattern of failure analysis in metastatic EGFR-mutant lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors to identify candidates for consolidation stereotactic body radiation therapy. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1601-7.
10. Stewart EL, Tan SZ, Liu G, Tsao MS. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations-a review. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4:67-81.
11. Gray J, Haura E. Update on third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3:360-2.
12. Wang Z, Zhu XX, Wu XH, Li B, Shen TZ, Kong QT, et al. Gefitinib combined with stereotactic radiosurgery in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 2014;37:148-53.
13. Yu HA, Sima CS, Huang J, Solomon SB, Rimner A, Paik P, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2013;8:346-51.
14. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA Jr, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1807-14.

Artrite Séptica: Um Caso de Pseudoparalisia

Septic Arthritis: A Pseudoparalysis Case

Tânia Carvalho¹, Carolina Albuquerque¹, Nuno Coutinho², Florbela Cunha¹

Autor Correspondente: Tânia Carvalho [tania.faustino@hvfx.pt]

RESUMO

O diagnóstico da artrite séptica carece de elevada suspeição clínica em idade pediátrica. É relatado um caso de um doente do sexo masculino e 16 meses de idade, com pseudoparalisia do membro superior esquerdo, de início agudo, sem história de traumatismo. As radiografias dos vários segmentos do membro não apresentaram alterações. Identificou-se clinicamente a articulação esternoclavicular esquerda como local de maior dor. Os exames de imagem confirmaram o diagnóstico de artrite séptica, tendo sido iniciada a antibioticoterapia de largo espectro com consequente melhoria do doente. O estágio inicial da artrite inviabilizou a punção articular e a identificação do agente etiológico.

PALAVRAS-CHAVE: Articulação Esternoclavicular; Artrite Infeciosa; Criança; *Kingella kingae*; Paralisia

ABSTRACT

The septic arthritis diagnosis requires high clinical suspicion in children. It is reported a case of a male patient with 16 months of age with pseudoparalysis of the left upper limb, acute onset and no history of trauma. The radiographs of the various member segments showed no changes. It was clinically identified the left sternoclavicular joint as a place of greater pain. Diagnostic imaging confirmed septic arthritis, having started antibiotics of broad spectrum with consequent improvement of the patient condition. The initial stage of arthritis prevented joint aspiration and identification of the causative agent.

KEYWORDS: Arthritis, Infectious; Child; *Kingella kingae*; Paralysis; Sternoclavicular Joint

1. Serviço de Pediatria, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal. 2. Serviço de Ortopedia, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal.

Introdução

Artrite séptica (AS) define-se pela invasão de um espaço articular geralmente estéril por agentes bacterianos. Traduz-se clinicamente por sinais inflamatórios na articulação afetada, acompanhados frequentemente de recusa na mobilização e sinais sistêmicos, como febre e sensação de doença.¹ Se não diagnosticada e tratada atempadamente pode ter como consequências artrite degenerativa, paragem de crescimento, osteonecrose ou sepsis.²

Em idade pediátrica, a AS apresenta um pico de incidência entre os 2 e 3 anos com predomínio para o sexo masculino (2:1); o agente mais frequente é o *Staphylococcus aureus* (exceto na população neonatal), embora a *Kingella kingae* tenha vindo a ser reconhecida como uma causa importante em crianças com idade inferior a 4 anos. Esta bactéria é um colonizador da orofaringe em idade pediátrica, sendo difícil o seu isolamento em cultura. As manifestações clínicas provocadas pela *Kingella kingae* são habitualmente subtis e os parâmetros inflamatórios podem não apresentar alterações, considerando-se que esta etiologia está subestimada.^{1,3} No entanto, outros agentes também devem ser considerados, tais como *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae b* (Hib). Este último tem tido uma prevalência cada vez menor, desde a introdução no Programa Nacional de Vacinação da vacina conjugada contra Hib.

Os locais mais comumente afetados são as grandes articulações, nomeadamente dos membros inferiores (anca, joelho, tornozelo), mas também ombro e cotovelo.

É uma patologia por vezes de difícil abordagem, tanto mais quanto menor for a idade do doente. A inespecificidade da clínica nas crianças mais pequenas pode atrasar o diagnóstico e o início da terapêutica.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, com 16 meses, previamente saudável, que inicia limitação dos movimentos ativos do membro superior esquerdo (MSE), motivo pelo qual recorre ao Serviço de Urgência. Foi negada história de traumatismo.

Dos antecedentes recentes destacava-se otite média aguda supurada com duração prolongada com

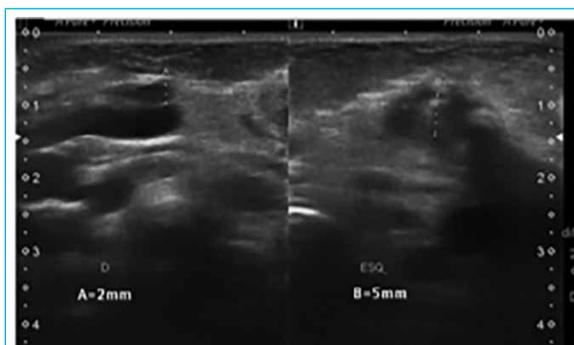


FIGURA 1. Ecografia da articulação esternoclavicular: à esquerda, edema periaricular ligeiro (5 mm de diâmetro vs 2 mm no lado contralateral), sem aparente destruição da cortical óssea.



FIGURA 2. Ressonância magnética (ponderação T2 TIRM após contraste endovenoso): realce na região esternoclavicular esquerda, de provável origem inflamatória/infecciosa.

necessidade de dois ciclos de antibioterapia oral (amoxicilina e amoxicilina/ácido clavulânico e antibioterapia tópica - ofloxacina), e estomatite aftosa três dias antes, medicada com paracetamol de 8/8 horas. Tinha as vacinas de acordo com o Programa Nacional de Vacinação e 4 doses de vacina anti-pneumocócica 13-valente.

À observação, apresentava sensação de doença, embora se encontrasse apirético. Era visível a flexão e imobilização espontâneas do MSE contra o tronco, ficando queixoso e com limitação na mobilidade passiva. Apresentava assimetria da postura com o ombro esquerdo mais rebaixado. Não se evidenciavam sinais inflamatórios em nenhuma articulação do MSE.

Nos exames complementares iniciais, apresentou hemoleucograma sem alterações, proteína C-reativa de 11,31 mg/dL e velocidade de sedimentação de

TABELA 1. Evolução clínica e laboratorial durante o internamento no Serviço de Pediatria.

	Serviço de Urgência	D3 de Internamento	D15 de Internamento
Evolução clínica	Dor, imobilização do membro	Assintomático	Assintomático
Parâmetros analíticos			
Hb (g/dL)	10,9	10,8	9,8
Leucócitos (/uL)	8700	6800	4900
N	51%	14,6%	23,7%
L	31,5%	62,8%	59,4%
M	13,7%	16%	11,4%
Plaquetas (/uL)	288 000	256 000	407 000
Proteína C-reativa (mg/dL)	11,39	7,5	0,9
VS (mm)	89	64	53

89 mm/h. As radiografias dos vários segmentos do MSE não apresentavam alterações osteoarticulares, assim como a ecografia do ombro.

O primeiro pico febril surgiu já no Serviço de Urgência. Após reavaliações clínicas sucessivas, foi identificado como aparente o local de maior queixas algicas a articulação esternoclavicular esquerda, onde não eram visíveis sinais inflamatórios.

A ecografia da região esternoclavicular (Fig. 1) revelou alargamento do espaço articular e periarticular na articulação referida, compatível com edema, mantendo integridade aparente da cortical anterior da clavícula. Admitiu-se o diagnóstico de artrite séptica.

Decidiu-se internamento no Serviço de Pediatria e iniciou terapêutica empírica com flucloxacilina endovenoso (EV) 200 mg/kg/dia e cefotaxime EV 200 mg/kg/dia.

Para melhor esclarecimento do quadro realizou ressonância magnética (RM) dirigida à região esternoclavicular esquerda e ombro esquerdo, que revelou alteração de sinal na diáfise distal e epífise da clavícula, a nível da articulação esternoclavicular à esquerda, de suspeição inflamatória/infecciosa, mantendo integridade da cortical óssea (Fig. 2).

O doente teve evolução clínica e laboratorial favorável ficando assintomático a partir do 3º dia de internamento. Nunca se evidenciaram sinais inflamatórios na articulação atingida. A melhoria clínica acompanhou-se de melhoria analítica, nomeadamente com normalização progressiva dos parâmetros laboratoriais de inflamação (Tabela 1). Teve alta para o domicílio após completar 15 dias de antibioticoterapia com cefotaxime, tendo cumprido 21 dias

de flucloxacilina (sete dias de antibioticoterapia oral). A hemocultura foi estéril.

A reavaliação clínica em consulta até aos 12 meses após o quadro clínico, não revelou alterações, encontrando-se a criança atualmente sem quaisquer sequelas.

Discussão

O diagnóstico de AS em idade pediátrica carece de elevada suspeição clínica. As crianças têm tipicamente apenas uma articulação afetada e a clínica é por vezes bastante inespecífica. A única manifestação pode ser uma pseudoparalisia, sobretudo em lactentes, que consiste na limitação da mobilização da articulação afetada por adoção de uma posição antálgica do membro afetado. Foi o que sucedeu no caso descrito. Neste doente, a ausência de outra sintomatologia sugestiva como a febre (possivelmente pela administração fixa de antipiréticos), associada à infrequência da articulação afetada tornaram o diagnóstico um desafio clínico.

A abordagem a um membro imóvel em idade pediátrica deve fazer suspeitar várias outras causas além de inflamação ou infeção articular, sendo a maioria relacionadas com traumatismos (luxações, subluxações ou fraturas). Mais raros nesta faixa etária, devem ser lembrados também fenómenos vaso-oclusivos ou de etiologia neurológica.⁴

O diagnóstico diferencial inclui outras causas inflamatórias, infecciosas, como a doença de Lyme, e não infecciosas. São exemplos das últimas a sinovite transitória, em que a criança apresenta bom estado geral

e habitualmente está apirética; a doença de Legg-Calvé-Perthes, a epifisiólise da cabeça do fémur e a artrite idiopática juvenil. A história clínica, com uma caracterização cuidadosa do tipo de artralgia e a associação com outras possíveis manifestações clínicas, exclui muitas destas etiologias.⁵ Os exames complementares de diagnóstico podem fornecer igualmente pistas fundamentais na distinção das diferentes condições.¹

Para o diagnóstico e tratamento corretos da AS é importante o isolamento do agente etiológico no líquido sinovial e a determinação da sensibilidade a antibiótico, o que prevê a realização de uma punção articular. No caso descrito, dado o estágio precoce da artrite, inviabilizou a realização da mesma e colheita de líquido sinovial, impossibilitando a identificação do agente bacteriano envolvido.

A disseminação dos agentes bacterianos causadores de artrite séptica ocorre sobretudo por via hematogénica tornando-se fundamental a realização de hemoculturas, sendo possível identificar o agente envolvido em 10-20% dos casos de AS. Neste doente a hemocultura foi estéril.

O doente iniciou precocemente terapêutica empírica com boa evolução. Neste caso, a estomatite aftosa, associada a infeção recente das vias respiratórias superiores constituíram possíveis fatores predisponentes à disseminação hematogénica e consequente bacteriemia de agentes como a *Kingella kingae*, descrito por vários autores,^{3,6} pelo que se admitiu poder ter sido este o agente causal.

Os exames imagiológicos dão um auxílio essencial para a corroboração do diagnóstico quando a clínica é duvidosa, permitindo o início de antibioticoterapia o mais precocemente possível. A ecografia é um exame de fácil acesso e permite visualizar sinais de inflamação de uma articulação, embora não distinga entre sinovite ou AS; a correlação com os dados clínicos/laboratoriais é fundamental para decidir o início de terapêutica que não deve ser protelada em caso de impossibilidade de aspiração imediata de líquido sinovial. A RM é atualmente o exame de imagem com melhor especificidade e sensibilidade para avaliar o grau de inflamação e destruição dos tecidos periarticulares, no entanto, por ser um exame demorado e carecer de sedação em crianças pequenas, constitui um obstáculo à sua realização em contexto de urgência.⁷ No caso apresentado foi a RM que confirmou o diagnóstico e excluiu lesões de osteomielite.

Com este caso clínico pretende salientar-se a importância da suspeição diagnóstica de AS numa criança pequena com uma pseudoparalisia e sensação de doença, de forma a iniciar antibioticoterapia atempadamente e prevenir consequências. O auxílio dos exames imagiológicos (ecografia e RM) foi fundamental para a confirmação do diagnóstico na impossibilidade de punção articular, permitindo o início imediato de antibioticoterapia.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. John J, Chandran L. Arthritis in children and adolescents. *Pediatr Rev.* 2011;32:470-80.
2. Emedicine.medscape.com. Pediatric septic arthritis: background, etiology, epidemiology [Internet]. [accessed July 2015]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/970365-overview>.
3. Tanwar YS, Jaiswal A, Singh S, Arya RK, Lal H. Acute pediatric septic arthritis: A systematic review of literature and current controversy's. *Pol Orthop Tramadol.* 2014; 79:23-9.
4. Schutzman S. Evaluation of an immobile arm in children. *UpToDate.* [accessed July 2015]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-immobile-arm-in-children>.
5. Krosstad P. Bacterial arthritis: Clinical features and diagnosis in infant and children. *UpToDate.* [accessed July 2015]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/bacterial-arthritis-clinical-features-and-diagnosis-in-infants-and-children>.
6. Ceroni D, Kampouroglou G, Valaikaite R, Anderson della Llana R, Salvo D. Osteoarticular infections in young children: what has changed over the last years? *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13971.
7. Emedicine.medscape.com. Septic Arthritis imaging: overview, radiography, computed tomography [Internet]. [accessed July 2015]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/395381-overview>.

Cancro do Cólon: Uma Intervenção Terapêutica Multidisciplinar

Colon Cancer: A Multidisciplinary Intervention Therapy

Nelson José Silva¹, Carlos Vaz^{1,2}, Luís Galindo¹, Leonor Ribeiro³, Jorge Canena^{4,5}, Ricardo Girão¹

Autor Correspondente: Nelson José Silva [nelson.silva@jmellosaude.pt]

RESUMO

Caso clínico de adenocarcinoma do cólon estágio IV inaugural. A decisão terapêutica inicial foi quimioterapia sistémica mas, pela complicação de obstrução cólica aguda, houve necessidade de colocação de uma prótese endoluminal e, perante resposta à quimioterapia a opção da cirurgia de ressecção colocou-se no tumor primário e na metástase hepática. A abordagem do cancro do cólon avançado deve ser baseada na decisão de grupos multidisciplinares com adaptação a cada caso. A cirurgia, procedimentos endoscópicos e as terapêuticas sistémicas, incluindo a quimioterapia podem permitir sobrevida livre de doença longa e significativa. A metastização sistémica num diagnóstico inaugural do cancro do cólon obriga a uma intervenção terapêutica multidisciplinar e pode mesmo atingir remissão completa e períodos livres de doença, com consequente melhoria da qualidade de vida do doente.

PALAVRAS-CHAVE: Idoso; Neoplasias do Cólon/cirurgia; Neoplasias do Cólon/quimioterapia; Neoplasias do Cólon/tratamento; Neoplasias do Fígado/secundárias; Obstrução Intestinal; Stents Metálicos Autoexpansíveis

ABSTRACT

This is a stage IV inaugural adenocarcinoma of colon clinical case. The initial therapeutic decision was systemic chemotherapy, but because of colonic obstruction, we need to place an endoscopic self-expanding metallic stent and then we choose to resection primary tumor and liver metastasis since we have good response to chemotherapy. We should base our decision in each case of advanced colon cancer in multidisciplinary group evaluation. The surgery, endoscopic procedures and systemic therapies including chemotherapy may allow free survival long and significant disease. The systemic metastasis in inaugural diagnosis of colon cancer requires a multidisciplinary therapeutic intervention and can even achieve complete remission and free periods of disease, with consequent improvement in the patient's quality of life.

KEYWORDS: Aged; Colonic Neoplasms/drug therapy; Colonic Neoplasms/surgery; Colonic Neoplasms/therapy; Intestinal Obstruction; Liver Neoplasms/secondary; Self Expandable Metallic Stents

1. Serviço de Cirurgia Geral, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. 2. Unidade de Cancro Colo-Retal, Instituto CUF Oncologia, Lisboa, Portugal. 3. Serviço de Oncologia Médica, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. 4. Centro de Gastroenterologia, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. 5. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Introdução

Na Europa, o cancro do cólon é o segundo tumor maligno mais frequente e a principal causa de morte.¹ Em Portugal, segundo dados do Instituto Nacional de Estatística (INE) de 2014 era a segunda causa de morte por doença oncológica. A colonoscopia permite o diagnóstico adequado e precoce, mas até 30% dos casos são diagnosticados tardiamente. Os estádios mais avançados, geralmente, estão associados a semiologia clínica grave como hemorragia digestiva baixa, dor, caquexia, obstrução intestinal ou anemia. O estadiamento oncológico é fator preditivo da sobrevivência e deve envolver a realização de tomografia computadorizada do tórax, abdómen e pélvis e, por razões específicas, complementada com ressonância magnética (RM) do fígado. A abordagem terapêutica deve ser apoiada na decisão de grupos multidisciplinares experientes no tratamento da doença oncológica e com suporte em normas de orientação clínicas institucionais ou genéricas. A cirurgia é o único tratamento potencialmente curativo, mas as demais opções terapêuticas: endoscópicas, percutâneas com radiofrequência, sistémicas – quimioterapia, terapêutica biológica e, no futuro, imunoterapia em contexto adjuvante, neoadjuvante e de conversão, desempenham um importante papel na sobrevivência do doente com neoplasia maligna do cólon e reto.

Caso Clínico

Homem de 68 anos, leucodérmico, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial idiopática e hipertrofia benigna da próstata, medicado com diltiazem 60 e *Serenoa repens* 160. Três meses após cirurgia da parede abdominal -hernioplastia inguinal, recorre à consulta de Cirurgia por astenia, cansaço fácil, emagrecimento de 5 kg em 6 meses e alterações do trânsito intestinal, alternância de diarreia e obstipação e, objetivamente edema dos membros inferiores e aumento do volume abdominal. O estudo analítico (12-12-2013) mostra hemoglobina 6,5 g/dL, VGM 67,5 fL, ferritina 15,1 ng/mL, índice de saturação da transferrina 3%. Comparativamente a resultados prévios de agosto de 2013 observa-se queda de 5,5 g de hemoglobina. A colonoscopia (20-12-2013) mostra aos 25 cm da margem do ânus, neoplasia vegetante e estenosante inultrapassável, e a biópsia do cólon diagnostica adenocarcinoma bem



FIGURA 1. TC - tumor do cólon extensão locorreional.



FIGURA 2. TC - fase tardia - lesão hepática.

diferenciado, complementado posteriormente com ausência de mutações nos genes KRAS e NRAS. O estadiamento com tomografia computadorizada (TC) (27-12-2013) mostra no parênquima pulmonar imagens micronodulares suspeitas, no fígado imagem nodular heterogénea com aparente captação de contraste na sua periferia suspeito de metástase, uretero-hidronefrose à direita por compressão do segmento pélvico do uréter, exuberante massa de expressão infiltrativa estenosante, envolvendo o cólon sigmoide e adenopatias das cadeias ilíacas externas, obturador interno e retroperitoneais provavelmente secundárias (Fig.s 1 e 2). O marcador tumoral CEA era de 28,42. É efetuado suporte transfusional. Em janeiro/2014, internamento hospitalar urgente por obstrução intestinal mecânica e, em reunião multidisciplinar de decisão terapêutica opta-se por colocação de prótese metálica autoexpansível cólica (PMAE) (07-01-2014) (Fig. 3), colocação de cateter com câmara subcutânea (10-01-2014) para



FIGURA 3. Radiografia do abdômen - controle da PMAE.

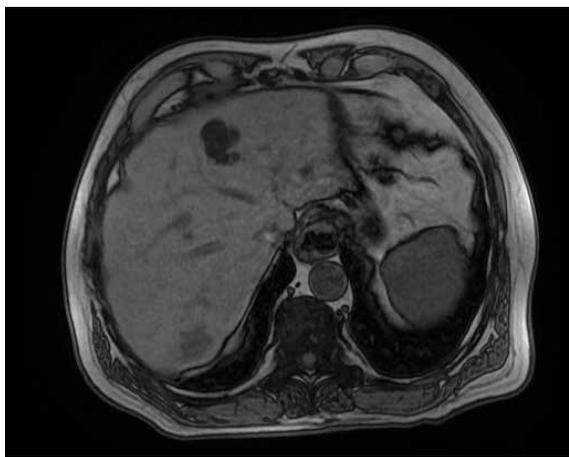


FIGURA 4. RM hepática T1 - lesão segmento VII.

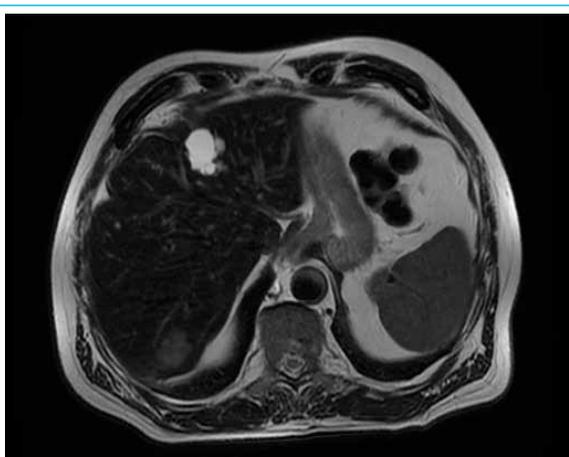


FIGURA 5. RM hepática T2 - lesão segmento VII.

terapêutica sistêmica. Nesta altura é decidido iniciar quimioterapia sistêmica com protocolo FOLFIRI, ficando a aguardar o resultado da pesquisa de mutação dos genes NRAS e KRAS. Embora sabendo-se que a adição de agente biológico melhora o resultado da terapêutica, dada a fragilidade do doente, embora com melhoria progressiva mas lenta do estado geral, prossegue tratamento com intenção paliativa com o mesmo protocolo. Sete meses após o diagnóstico oncológico, e durante o 6º ciclo de FOLFIRI, surge síndrome de obstrução intestinal parcial. A avaliação imagiológica por TC (07-2014) mostra estabilidade da doença pulmonar e, resposta parcial da doença a nível hepático e ganglionar. Decisão de cirurgia para doença primária, sendo realizada colectomia esquerda radical com anastomose colo-retal término-terminal mecânica por laparotomia mediana. O estudo anatomopatológico da peça operatória mostra adenocarcinoma moderadamente diferenciado (G2) do cólon sigmoide, invadindo até à serosa, com rutura do peritôneu visceral, sem metástases em 35 gânglios - ypT4a ypN0. Reinicia tratamento sistêmico após recuperação do período pós-operatório, decidindo-se manter o mesmo protocolo de tratamento nos primeiros 3 ciclos com reavaliação imagiológica para eventual decisão de associação de agente biológico, dada a resposta da doença, permitindo uma eventual terapêutica de conversão. Ocorreram episódios de toxicidade hematológica com neutropenia de grau 2 e mucosite gastrointestinal que obrigaram a atrasos nos ciclos. Após 3 ciclos, o doente apresenta-se clinicamente melhorado, com ganho ponderal, *performance status* 1 e marcadores tumorais dentro da normalidade. A avaliação de TC mostra persistência de lesões pulmonares milimétricas, lesão hepática única com 35 mm, sem adenopatias retroperitoneais, a RM hepática (11-11-2015) confirma a existência de uma lesão sólida localizada no segmento VII hepático, com 35 mm de diâmetro, que se apresenta como hipointensa em T1 e moderadamente hiperintensa em T2, exibindo realce de contraste em grau inferior ao do restante parênquima hepático (Figs 4 e 5). A tomografia de emissão de positrões com TC (PET/TC) (04-12-2015) mostra foco único hipermetabólico com SUVmax 11,2 >> 12,4 no segmento VII hepático (Fig. 6). Um ano após o diagnóstico inicial de adenocarcinoma do cólon em estágio IV é decidido em reunião multidisciplinar a cirurgia hepática e, em 08-01-2016 efetuada ressecção hepática segmen-

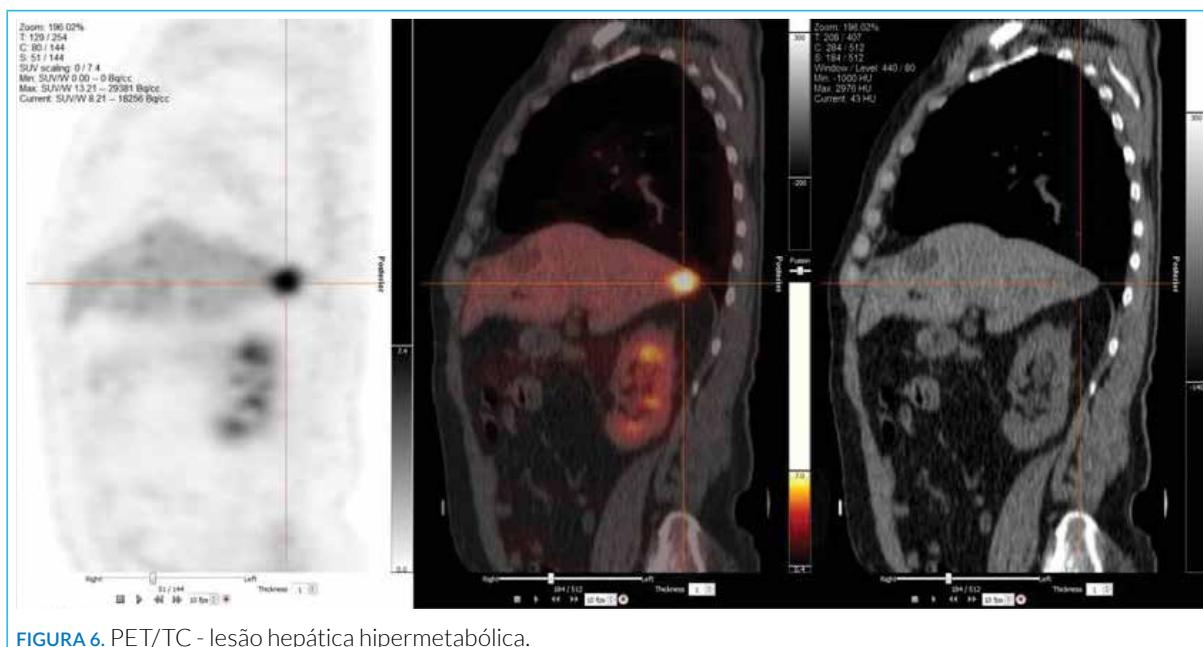


FIGURA 6. PET/TC - lesão hepática hipermetabólica.

tar direita e herniorrafia incisional. Nesta altura, perante doente com 70 anos, com melhoria significativa do estado geral e da qualidade de vida, mas não esquecendo tratar-se de doença em estágio IV inaugural, apesar do PET/TC apenas revelar a lesão hepática que havia sido excisada, decide-se efetuar tratamento “adjuvante” com capecitabina, 8 ciclos. Verifica-se síndrome palmoplantar (SPP) de grau 1 ao 3º ciclo, passando a grau 2 no 5º ciclo, associado aqui a diarreia de grau 1, tendo no entanto concluído tratamento, encontrando-se neste momento em vigilância. Ao 22º mês pós-diagnóstico inaugural de cancro do cólon metastizado está assintomático, marcadores tumorais dentro da normalidade e TC tóraco-abdómino-pélvico sem evidência de atividade da doença oncológica de base. Neste caso concreto, de adenocarcinoma N e K RAS não mutado, reserva-se o uso de terapêutica biológica com anti-EGFR na eventual recaída no futuro.

Discussão

O diagnóstico precoce e a decisão terapêutica adequada do cancro do cólon são primordiais no controlo da morbilidade e sobrevivência livre de doença. A anemia e síndrome de obstrução intestinal são frequentes como manifestação inaugural (15 a 20%) e estão associados a estádios mais avançados, sendo que a metastização hepática síncrona pode surgir até 30% dos casos.² Inicialmente descritas por Dohmo-

to, as próteses metálicas autoexpansíveis podem ser utilizadas como terapêutica minimamente invasiva quer no cenário de ponte para cirurgia quer na palição a longo prazo.³ Apesar de muito controversas as normas recentes da European Society of Gastrointestinal Endoscopy, referem que apesar da colocação de próteses como ponte para a cirurgia não ser a primeira abordagem (esta seria a cirurgia descompressiva), mas na palição a colocação de uma prótese seria o tratamento de referência. A colocação de próteses em doentes supostamente sem indicação cirúrgica tem uma taxa de sucesso técnico e clínico superior a 90%; cerca de 75% dos doentes não necessitam de reintervenção adicional até à morte, e a potência das próteses ronda uma mediana de 6 meses.⁴ Por outro lado, a colocação de uma prótese metálica autoexpansível (PMAE), mesmo com inicial caráter paliativo, não impede a qualquer momento, se a evolução da doença for favorável, a ressecção cirúrgica com intenção curativa; para além disso diversos estudos sugerem que a colocação da prótese não aumenta a disseminação do tumor. Finalmente e após a colocação da prótese existem complicações como a perfuração (cerca de 5% dos casos), a hemorragia (1-2%) e a reobstrução (10-20%), sendo que esta reobstrução pode ser tratada pela colocação de nova prótese.⁵⁻⁷

A quimioterapia sistémica é o tratamento recomendável para cancro do cólon no estágio IV, particularmente com metástases hepáticas (MH) síncronas.^{8,9}

Nestes casos, o tratamento sistêmico está indicado com as seguintes intenções: 1. indutora ou conversora com redução do volume tumoral e potenciar a ressecabilidade cirúrgica; 2. neoadjuvante; 3. controlo da sintomatologia; 4. melhorar a qualidade de vida. O estadiamento oncológico correto e a reavaliação da resposta à terapêutica sistêmica são fundamentais para a definição da extensão de doença oncológica primária e metastática e definir se a doença é ressecável, potencialmente ressecável ou irressecável. Igualmente a terapêutica paliativa deve ser instituída e personalizada com base no indivíduo. Os estudos têm comprovado que a quimioterapia no cancro do cólon avançado leva ao aumento da sobrevida global e sobrevida livre de doença. Os protocolos têm evoluído, mas os fármacos de 1ª linha são: 5-fluoruracilo, ácido folínico associado ao irinotecano (FOLFIRI) ou oxaliplatina (FOLFOX).¹⁰ Os agentes biológicos que se associam à quimioterapia dependendo do *status* mutacional dos genes N e K RAS: anti-VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) e anti-EGFR (*epithelial growth factor receptor*) potenciam a taxa de resposta tumoral e o tempo livre de doença.

As opções cirúrgicas no cancro do cólon avançado/estádio IV devem ser individualizadas e integradas nas decisões dos grupos multidisciplinares. A cirurgia paliativa deve estar restrita à doença sintomática. No cancro do cólon com MH síncrona, a decisão pela cirurgia de intenção curativa do tumor primário pode abranger cirurgia hepática em simultâneo, intermediada com quimioterapia neoadjuvante associada ou não a agente biológico, com intenção de conversão ou cirurgia da metástase, seguido da cirurgia do tumor primário (abordagem inversa). As técnicas minimamente invasivas – laparoscopia e robótica – permitem resultados oncológicos a longo prazo equivalentes à cirurgia aberta com as vantagens da menor agressão cirúrgica e menor morbidade no peri-operatório.¹¹⁻¹³ A abordagem laparoscópica deve mesmo ser a opção na cirurgia paliativa.¹⁴ A cirurgia adequada para as metástases hepáticas é a única terapêutica potencialmente curativa, mas as hepatectomias só são possíveis em 20% dos doentes, com sobrevida aos 5 anos até 58%.¹⁵

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elabo-

ração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
2. Cook Ad, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988-2000. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:637-45.
3. Dohmoto M. New method: endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endosc Dis*. 1991;3:1507-12.
4. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Madern GJ. Seft-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg*. 2007;246:24-30.
5. Canena JM, Liberato M, Marques I, Rodrigues CI, Lagos AC, Patrocínio SD, et al. Sustained relief of obstructive symptoms for the remaining life of patients following placement of an expandable metal stent for malignant colorectal obstruction. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104:418-25.
6. Park SJ, Lee KY, Kwon SH, Lee SH. Stenting as a bridge to surgery for obstructive colon cancer: does it have surgical merit or oncologic demerit? *Ann Surg Oncol*. 2016;23:842-8.
7. Cennamo V, Luigiano C, Coccolini F, Fabbri C, Bassi M, De Caro G, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing endoscopic stenting and surgical decompression for colorectal cancer obstruction. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28:855-63.
8. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
9. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386-422.

10. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol*. 2007;25:4779-4786.
11. Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of randomized clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:44-52.
12. Deijen CL, Amodeo S, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Braga M. Ten-year outcomes of a randomized trial of laparoscopic versus open surgery for colon surgery. *Surg Endosc*. 2016;31:1283-90.
13. Park EJ, Baik SH. Robotic surgery for colon and rectal cancer. *Curr Oncol Rep*. 2016;18:5.
14. Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, Mitry E, Aparicio T, Des Guetz G, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:930-8.
15. Gallinger S, Biagi JJ, Fletcher GG, Nhan C, Ruo L, McLeod RS. Liver resection for colorectal cancer metastases. *Curr Oncol*. 2013;20: e255-65.

Causa Rara de Insuficiência Cardíaca em Lactente

A Rare Cause of Heart Failure in Infant

Joana Teixeira*¹, Cristiana Maximiano*¹, Albina Silva², Almerinda Pereira², Graça Sousa³, Rui Anjos⁴

Autor Correspondente: Joana Teixeira [joana.i.teixeira@hospitaldebraga.pt]

RESUMO

A insuficiência cardíaca resulta de um volume ventricular diminuído para as necessidades orgânicas. Em idade pediátrica, a cardiopatia congénita é a causa mais frequente de insuficiência cardíaca, podendo também ser secundária a miocardite ou cardiomiopatia.

Descrevemos o caso de uma criança que aos 4 meses apresentou um quadro de disfunção ventricular esquerda grave, interpretado e tratado como miocardite secundária a citomegalovírus. Em reavaliação ecocardiográfica aos 5 anos de idade foi levantada a suspeita de anomalia estrutural das coronárias, pelo que foi efetuado cateterismo cardíaco que confirmou origem aberrante da artéria coronária esquerda na artéria pulmonar (*anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery* - síndrome de ALCAPA).

PALAVRAS-CHAVE: Anomalias dos Vasos Coronários; Artéria Pulmonar/anomalias congénitas; Criança; Insuficiência Cardíaca; Lactente; Síndrome de Bland-White-Garland

ABSTRACT

Heart failure is a condition in which the ventricular volume is not enough to meet the body's needs. Congenital heart disease is the most common cause of heart failure in children, which can also be due to myocarditis or cardiomyopathy.

*We report the case of a child that, at the age of 4 months, presented with severe left ventricular dysfunction which was diagnosed and treated as a myocarditis due to a cytomegalovirus infection. At the age of 5-years-old an echocardiographic evaluation raised the suspicion of a coronary structural abnormality, and subsequently a cardiac catheterization confirmed an abnormal origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (*anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery* - ALCAPA syndrome).*

KEYWORDS: Bland White Garland Syndrome; Child; Coronary Vessel Anomalies; Heart Failure; Infant; Pulmonary Artery/abnormalities

*Co-primeiros Autores/*Co-first Authors

1. Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga, Portugal. **2.** Serviço de Pediatria, Unidade de Cuidados Especiais Neonatais, Hospital de Braga, Braga, Portugal. **3.** Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital de Braga, Braga, Portugal. **4.** Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital de Santa Cruz, Lisboa, Portugal.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) resulta da falência ventricular em bombear sangue necessário às necessidades do organismo. Esta condição pode ser causada por disfunção da contratilidade ventricular, aumento da pré-carga ou da pós-carga.^{1,2} A clínica varia consoante o grupo etário podendo, nos lactentes, apresentar-se com taquicardia, taquipneia, dispneia nas mamadas ou má progressão ponderal. Ao exame objetivo pode constatar-se hepatomegalia, ritmo de galope, crepitações e edemas.^{2,3}

Na criança com coração estruturalmente normal, a cardiomiopatia dilatada é a causa mais comum de IC, sendo as principais causas infecciosas, metabólicas e tóxicas. A incidência anual da cardiomiopatia dilatada em idade pediátrica é cerca de 1-13/100 000, sendo o diagnóstico baseado na fração de ejeção ventricular diminuída.^{1,2} A miocardite, secundária a infeção vírica, tem uma incidência anual estimada de 1/100 000 e deve ser colocada essa hipótese diagnóstica quando existe uma infeção vírica prévia, sendo necessário a biópsia miocárdica para sua confirmação. O tratamento é de suporte com inotrópicos, diuréticos, e vasodilatadores. No caso da miocardite vírica com agente conhecido, poderá ser instituída terapêutica dirigida. A precocidade do diagnóstico dita o melhor prognóstico.³⁻⁵ Por outro lado, as alterações cardíacas estruturais, particularmente das artérias coronárias, embora sendo uma causa rara de isquemia do miocárdio, podem condicionar disfunção ventricular e IC, como é o caso da origem aberrante da artéria coronária esquerda da artéria pulmonar – síndrome de ALCAPA.^{1,2,6}

Trazemos à discussão o caso de uma criança que aos 4 meses de idade apresentou insuficiência cardíaca, inicialmente interpretada no contexto de uma provável miocardite a citomegalovírus (CMV), cujo seguimento evidenciou tratar-se de uma síndrome de ALCAPA.

Caso Clínico

Apresentamos o caso de uma criança do sexo feminino, atualmente com 6 anos de idade. Primeira gestação de termo vigiada, com diagnóstico pré-natal de dilatação pielocalicial e seroconversão ao CMV durante o 3º trimestre da gestação (IgM negativo e IgG

positivo). À segunda semana de vida realizou ecografia reno-pélvica que mostrou nefrocalcinose grau I.

Aos 3 meses de idade, recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital de Braga por cansaço nas mamadas e recusa alimentar. Constatou-se desaceleração do ganho ponderal nas 3 semanas prévias. Ao exame objetivo apresentava taquipneia e tiragem subcostal moderada; na auscultação cardíaca ritmo de galope, sem hepatomegalia ou edemas periféricos; sem hipoxemia, com frequência cardíaca normal. Rastreo séptico negativo. A telerradiografia torácica mostrou cardiomegalia ligeira (índice cardiotorácico de 65% (Fig. 1). O eletrocardiograma (ECG) demonstrava alterações do segmento ST-T nas derivações precordais. Analiticamente com pró-BNP de 17789 pg/mL (normal <125 pg/mL), troponina I de 0,21 ng/mL (normal <0,045 ng/mL) e CK-MB de 48 U/L (normal 7-25 U/L).

Por provável miocardite, foi transferida para centro de referência com Cardiologia Pediátrica. Realizou ecocardiograma – aurícula esquerda (AE) dilatada, ventrículo esquerdo (VE) dilatado com hipocinesia global e discinesia septal, com fração de ejeção do VE (FEVE) inferior a 40%; regurgitação mitral sem trombos e sem derrame – alterações compatíveis com cardiomiopatia dilatada. Foi instituída terapêutica com furosemida (2 mg/kg/dia), captopril (2 mg/kg/dia), espironolactona (2 mg/kg/dia) e ácido acetil-salicílico (5 mg/kg/dia). Confirmada viremia a CMV (PCR DNA de CMV: 500 cópias) tendo cumprido 21 dias de terapêutica com ganciclovir, que completou no Hospital de Braga, onde manteve vigilância e seguimento. Ecografia transfontanelar e avaliação oftalmológica sem alterações. Analiticamente com função renal e hepática normais. Estudo de doenças metabólicas foi negativo.

Orientada para a consulta externa deste hospital, tendo mantido um crescimento estaturoponderal inferior ao percentil 5 mesmo sob suplementos hipercalóricos (McToil® e Nutri drink®); desenvolvimento psicomotor adequado. Internamentos múltiplos em contexto de intercorrências infecciosas, sem descompensação cardíaca. Nas avaliações seriadas por Cardiologia Pediátrica manteve sempre FEVE entre 39-45% durante o primeiro ano de vida com alguma melhoria nos anos seguintes (FEVE máximo de 50%). Suspendeu furosemida aos 2 anos de idade

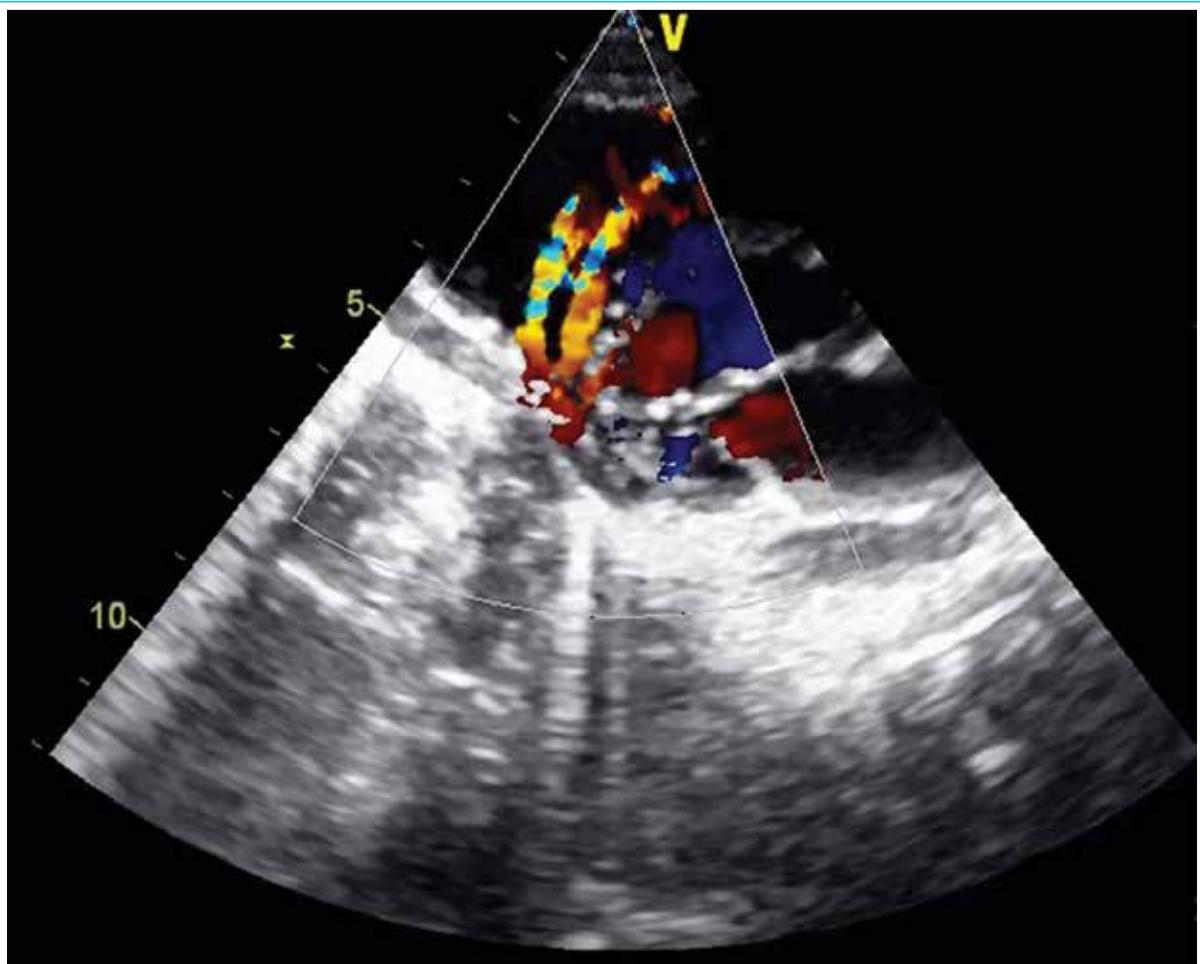


FIGURA 1. Imagem do ecocardiograma em que se visualizam alterações estruturais das artérias coronárias.

e AAS aos 4 anos de idade, mantendo restante terapêutica. Sem limitação funcional.

Aos 5 anos de idade, transferência do seguimento por Cardiologia Pediátrica para o Hospital de Braga – mantinha ao exame objetivo sopro sistólico inocente, sem outras alterações; ECG com ritmo sinusal, frequência cardíaca normal, sem alterações do segmento ST-T. Em reavaliação ecocardiográfica, eram evidentes múltiplos microvasos na parede do ventrículo direito; era visível a origem da artéria coronária esquerda mas não da coronária direita (Fig. 1). Por suspeita de fístulas existentes entre a artéria coronária esquerda e a direita, foi novamente referenciada para observação em centro nacional de Cardiologia Pediátrica, onde foi realizado cateterismo cardíaco, tendo-se confirmado o diagnóstico de ALCAPA – *anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery*. Submetida a correção cirúrgica aos 5 anos e 6 meses, com reimplantação da artéria

coronária esquerda na aorta, a qual decorreu sem complicações. Reavaliação em consulta no Hospital de Braga dois meses depois - mantinha sopro sistólico inocente; ECG com ritmo sinusal, com discretas alterações do segmento ST-T em DI; ecocardiograma com função biventricular conservada (FEVE de 70%, fração de encurtamento de 35%). Verificou-se recuperação estaturoponderal, estando atualmente a evoluir no percentil 50 de peso e estatura, sem qualquer limitação funcional.

Discussão

A síndrome de ALCAPA, também conhecida como síndrome de Bland-White-Garland, consiste numa malformação cardíaca congénita rara que afeta 1 em cada 300 000 nados-vivos, correspondendo a 0,25%-0,5% de todas as doenças cardíacas congénitas. A mortalidade ascende aos 90% durante o primeiro ano de vida, caso não seja tratada.⁷

Pode ser classificada, consoante a idade de apresentação, em infantil ou juvenil. Habitualmente, ao nascimento os recém-nascidos são assintomáticos dada a existência de elevadas pressões na artéria pulmonar, o que acarreta pressão de perfusão suficiente para o sistema coronário esquerdo (embora com menor saturação de oxigénio). Os sintomas surgem habitualmente nos primeiros meses de vida, coincidindo com a redução da resistência do leito vascular pulmonar e consequente redução da pressão da artéria pulmonar, o que origina fluxo retrógrado da artéria coronária esquerda para a artéria pulmonar, roubo de fluxo coronário e isquemia do miocárdio, tal como ocorreu na nossa doente.⁷⁻⁹

Nos casos em que a rede de vasos colaterais da artéria coronária direita para o miocárdio esquerdo é insuficiente, o doente apresenta sintomas de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda e insuficiência mitral. Quando a rede colateral é adequada, o doente poderá sobreviver até à adolescência/idade adulta, apresentando nessa altura arritmias, dor torácica, insuficiência cardíaca ou morte súbita. Além da natureza da circulação colateral, a apresentação clínica depende também da existência ou não de outras malformações cardíacas congénitas.^{8,10}

No caso aqui descrito, a criança iniciou sinais de insuficiência cardíaca grave, com irritabilidade nos pequenos esforços (mamadas) aos 2 meses de idade, coincidindo com a redução substancial da resistência vascular pulmonar e roubo coronário na parte ântero-lateral do ventrículo esquerdo. Os sinais de isquemia no ECG acompanhados de deterioração da função ventricular deveriam ter levantado a suspeição clínica de ALCAPA, que neste caso específico teve o viés de se tratar de uma doente com viremia a CMV (provavelmente secundário a seroconversão materna no terceiro trimestre de gravidez). Em termos ecocardiográficos, os achados típicos desta síndrome são: ausência de conexão entre a aorta e a coronária esquerda, fluxo retrógrado ao nível da artéria pulmonar e dilatação da coronária direita por fluxo das colaterais.⁸ Por outro lado, o facto da circulação colateral estar menos desenvolvida torna os achados ecocardiográficos menos visíveis, o que faz com que o diagnóstico seja ainda mais difícil no doente grave/descompensação aguda. De salientar que a existência de insuficiência mitral causada por isquemia dos músculos papilares é característica desta

síndrome que, a sua ausência, mesmo na presença de cardiomiopatia dilatada, exclui este diagnóstico.^{8,11,12}

A criança, apesar de apresentar sinais ligeiros de insuficiência cardíaca medicada com terapêutica anti-congestiva com descompensações ligeiras por intercorrências infecciosas, manteve crescimento estaturoponderal regular até aos 5 anos, altura do diagnóstico, o que se deveu, provavelmente, à existência de uma boa rede de circulação colateral que se foi desenvolvendo.

A correção cirúrgica é o tratamento de escolha na síndrome de ALCAPA e, o objetivo é restabelecer a perfusão coronária para poupar o miocárdio e permitir a recuperação da função ventricular esquerda o mais precocemente possível. Atualmente, o *gold-standard* do tratamento cirúrgico consiste na reimplantação da artéria coronária esquerda na aorta, reestabelecendo um sistema duplo de irrigação miocárdica, que foi realizado na nossa doente sem complicações, tendo-se verificado uma recuperação da função do ventrículo esquerdo (com aumento FEVE para 70% em 4 meses), mantendo no entanto regurgitação mitral ligeira.^{8,11}

Em suma, trazemos à discussão um caso raro para relembrar que, nos lactentes que se apresentam com sintomas de insuficiência cardíaca, alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia ântero-lateral e redução da função do VE com insuficiência mitral, a síndrome de ALCAPA deve ser excluída, mesmo que para tal seja necessário a realização de cateterismo cardíaco ou angiografia coronária.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circ Heart Fail.* 2009;2:63-70.
2. Madriago E, Silberbach M. Heart failure in infants and children. *Pediatr Rev.* 2010;31:4-12.
3. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation.* 2014;129:115-28.
4. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, Kirsh JA, Taylor G, Thull-Freedman J. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics.* 2007;120:1278-85.
5. Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:278-83.
6. Hauser M. Congenital anomalies of the coronary arteries. *Heart.* 2005;91:1240-5.
7. Peña E, Nguyen E, Merchant N, Dennie C. ALCAPA Syndrome: not just a pediatric disease. *Radiographics.* 2009;29:553-65.
8. Agustsson MH, Gasul BM, Fell H. Anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery. Diagnosis and treatment of infantile and adult types. *JAMA.* 1962;180:15-21.
9. Wesselhoeft H, Fawcett JS, Johnson AL. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk: its clinical spectrum, pathology, and pathophysiology, based on a review of 140 cases with seven further cases. *Circulation.* 1968;38:403-25.
10. Kaushal S, Backer CL, Popescu AR, Walker BL, Russell HM, Koenig PR, et al. Intramural coronary length correlates with symptoms in patients with anomalous aortic origin of the coronary artery. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:986-91.
11. Rodriguez-Gonzalez M, Tirado AM, Hosseinpour R, de Soto JS. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: diagnoses and surgical results in 12 pediatric patients. *Tex Heart Inst J.* 2015;42:350-6.
12. Holst LM, Helvind M, Andersen HØ. Diagnosis and prognosis of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Dan Med J.* 2015;62:A5125.

Cefaleias Persistentes numa Adolescente

Persistent Headache in a Female Adolescent

Daniela Ramos¹, Sara Limão², Ana Peres², Alexandre Amaral e Silva³, José Pedro Vieira⁴

Autor Correspondente: Daniela Ramos [daniela.ramos@hvfx.pt]

■ RESUMO

A trombose venosa cerebral é um subtipo menos comum de acidente vascular cerebral que afeta geralmente indivíduos jovens.

Descreve-se um caso clínico de uma adolescente que duas semanas após iniciar contraceptivo oral desenvolveu um quadro de cefaleias persistentes com sinais de alarme que motivaram a realização de exame de imagem, tendo-se diagnosticado uma trombose venosa cerebral. Do estudo analítico destaca-se o anti-coagulante lúpico positivo. Teve uma evolução favorável sob anticoagulação.

Este caso pretende ilustrar a dificuldade diagnóstica da trombose venosa cerebral e a necessidade de manter um elevado índice de suspeição clínica na presença de cefaleia persistente, mesmo na ausência de sinais focais acompanhantes, principalmente na presença de fatores de risco e, assim, iniciar a terapêutica o mais precocemente possível.

PALAVRAS-CHAVE: Adolescente; Anticoncepcionais Orais; Cefaleia; Trombose Venosa

■ ABSTRACT

Cerebral venous thrombosis is an uncommon stroke subtype affecting primarily young individuals.

In this case, we describe a female adolescent who, two weeks after starting oral contraception, began experiencing persistent headaches with warning signs. Imaging studying was performed, revealing cerebral venous thrombosis. Laboratory study showed positivity for lupus anticoagulant test. Anticoagulant therapy was initiated, with clinical improvement.

This clinical case intends to show the diagnosis difficulty and the necessity of a high degree of suspicion of cerebral venous thrombosis in patients presenting with persistent headache. The absence of focal neurological signs may cause a diagnostic delay and, consequently, a delay in initiating appropriate treatment.

KEYWORDS: Adolescent; Contraceptives, Oral; Headache; Venous Thrombosis

1. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal. 2. Serviço de Pediatria, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal. 3. Serviço de Neurologia, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal. 4. Serviço de Neuropediatria, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Introdução

A trombose venosa cerebral (TVC) corresponde a 0,5 a 1% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) e ocorre principalmente em indivíduos jovens.¹ Na idade pediátrica é mais frequente no período neonatal, podendo surgir em qualquer faixa etária. Os fatores de risco (FR) são múltiplos, mas apenas alguns são reversíveis. Patologias prévias como trombofilias, doenças inflamatórias crônicas ou neoplasias, situações transitórias como gravidez, desidratação, infecção, uso de contraceptivos orais (CO) ou traumatismos cranianos são alguns dos fatores predisponentes.^{1,2} Nas mulheres jovens os CO são o principal FR, sendo este potenciado se houver uma condição protrombótica associada.²

O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica e confirmação com exame imagiológico.

A apresentação clínica pode ser variável com início dos sintomas agudo, subagudo ou crônico.³ Esta variabilidade condiciona um atraso no diagnóstico (média de sete dias desde o início dos sintomas).¹ A cefaleia é o sintoma mais comum (até 90% dos doentes)^{1,3} e pode ser o único (até 25% dos casos).¹ Podem também ocorrer sinais ou sintomas de hipertensão intracraniana (HIC), convulsões, sinais neurológicos focais ou alteração do estado de consciência.

O estudo imagiológico nestes doentes inicia-se pela realização de tomografia computadorizada cranioencefálica (TC-CE) sem contraste que, em 30% dos casos de TVC é normal, não excluindo o diagnóstico.^{1,4} A veno-TC aumenta a sensibilidade diagnóstica, sendo de particular utilidade em casos de evolução subaguda a crônica. A ressonância magnética cranioencefálica (RM-CE), combinada com venografia é o exame não invasivo mais sensível.^{2,3} As TVC mais frequentemente envolvem o sistema venoso superficial, nomeadamente o seio longitudinal superior.^{1,2,4}

Na investigação etiológica, considerando a elevada frequência de condições protrombóticas nos casos de TVC, deve ser sempre realizado estudo de trombofilias, mesmo que outro FR seja identificado.¹⁻³

O tratamento baseia-se na anticoagulação, cuja duração depende da etiologia.⁵ Nas trombozes extensas com agravamento clínico sob hipocoagulação, a administração de trombolíticos e a trombectomia mecânica podem ser necessárias. A maioria dos

doentes tem uma recuperação completa, contudo, em 10% permanecem défices neurológicos aos 12 meses.³

Caso Clínico

Descrevemos o caso clínico de uma adolescente de 16 anos, sexo feminino, previamente saudável. Recorreu ao Serviço de Urgência de um hospital distrital por cefaleias frontais diárias com uma semana de evolução e de agravamento progressivo. As cefaleias eram do tipo pulsátil, associadas a náuseas e vômitos, com limitação das atividades quotidianas e não melhoravam com analgesia fixa (ibuprofeno e paracetamol em doses terapêuticas). Existia referência a um despertar noturno na última noite antes da ida ao Serviço de Urgência. Sem febre, fonofobia, fotofobia, sintomas compatíveis com aura, alteração da força muscular ou da sensibilidade. Sem história de traumatismo cranioencefálico nem de episódios prévios de cefaleias. Tinha iniciado CO combinada duas semanas antes (etinilestradiol e gestodeno). Negava hábitos tabágicos.

Dos antecedentes familiares destacava-se história materna de enxaqueca, um aborto precoce espontâneo e duas trombozes venosas profundas dos membros inferiores.

Ao exame objetivo apresentava-se consciente, colaborante, orientada no espaço e no tempo, normotensa, com fácies de dor. Exame neurológico e restante observação sem alterações.

Avaliação analítica com hemograma, glicémia, ureia, creatinina, ionograma, transaminases, gama-glutamil-transpeptidase, creatinaquinase total, desidrogenase láctica e proteína C-reativa sem alterações. β -gonadotrofina coriônica sérica negativa.

Pelas cefaleias com sinais de alarme (gravidade crescente, despertares noturnos e má resposta terapêutica aos analgésicos) efetuou TC-CE sem contraste, que revelou: hiperdensidade espontânea do seio longitudinal superior praticamente em toda a sua extensão (Fig. 1) e hiperdensidade de várias veias corticais superficiais, particularmente adjacentes a este seio, achados sugestivos de TVC. Identificava-se também hiperdensidade sobre a tenda do cerebelo, sobretudo à direita (Fig. 2).

Pelos achados sugestivos de TVC foi transferida para a unidade de cuidados intensivos do hospital

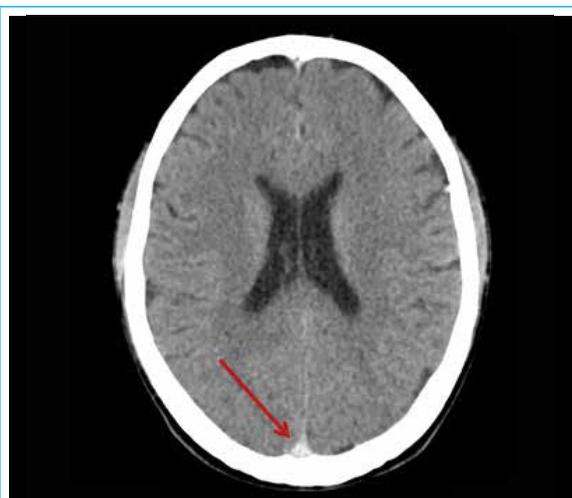


FIGURA 1. TC-CE sem contraste, revelando hiperdensidade espontânea no seio longitudinal superior (sinal do delta).

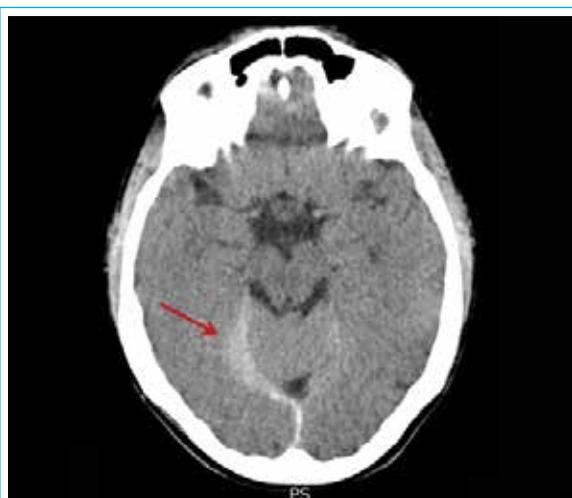


FIGURA 2. TC-CE sem contraste com hiperdensidade sobre a tenda do cerebelo sobretudo à direita.

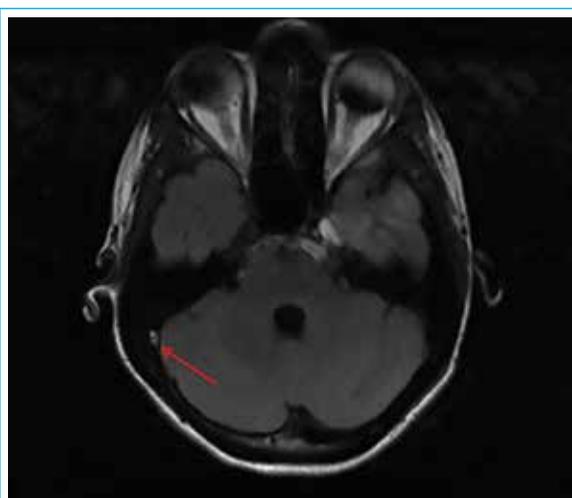


FIGURA 3. RM-CE com contraste com sinal hiperintenso em T1 no seio sigmoide direito.

terciário da área de referência. Repetiu avaliação analítica: tempos de coagulação normais; D-dímeros 726 µg/L; fibrinogênio e fator VII dentro do normal.

Foi observada pela Neuropediatria, que objetivou edema da papila bilateralmente, sem outras alterações no exame neurológico.

Iniciou terapêutica com enoxaparina subcutânea 40 mg 2id e acetazolamida 250 mg oral 2id.

A RM-CE revelou marcado hipersinal T1 da região posterior do seio longitudinal superior, seio lateral e sigmoide direitos (Fig. 3), sem sinal de fluxo no estudo veno-RM, confirmando TVC.

Do estudo de trombofilias: anticoagulante lúpico, APTT La normal e DRVVT positivo *borderline*; anti-trombina, proteínas C e S ativada/livre, homocisteína normais; protrombina G20210A - genótipo normal; fator V Leiden sem mutação; anti-β2 GP1 IgM e IgG e anti-cardiolipina IgM e IgG negativos.

Durante o internamento verificou-se melhoria progressiva das cefaleias e do papiledema, sendo transferida para o hospital distrital em D5. Ao 7º dia de anticoagulação com enoxaparina iniciou varfarina 5 mg id com controlo periódico do INR. Cumpriu 11 dias de acetazolamida e teve alta ao 12º dia de internamento, assintomática, sob varfarina e enoxaparina (até INR alvo de 2-3), com indicação para suspender contraceptivo oral.

Mantém seguimento em consulta de Neurologia e Adolescentes e anticoagulação com varfarina. Tem programada repetição de RM-CE e de anticorpos antifosfolípidos, 6 meses após o evento trombótico. Aguarda consulta de Ginecologia para seleção de método contraceptivo não estrogénico.

Discussão

As cefaleias são um motivo frequente de recurso ao Serviço de Urgência e apesar da maioria dos casos ter etiologia benigna, podem ser manifestação inicial de patologias mais graves.⁶ Na abordagem de um doente com cefaleias deve ser sempre questionada a presença de sinais de alarme, tal como no caso que descrevemos.

A TVC é difícil de diagnosticar porque tem um grande espectro de apresentação e a sintomatologia pode ser vaga. Devemos considerar esta hipótese

na avaliação de doentes com cefaleias com risco aumentado de trombose. Em mais de 85% dos casos de TVC é identificado pelo menos um FR.³

A obstrução dos seios venosos cerebrais pode resultar em diminuição da absorção do líquido cefalorraquidiano, levando a hipertensão intracraniana que, neste caso, se manifestou com cefaleia e papiledema.³

A avaliação analítica com hemograma, bioquímica e coagulação está recomendada por poder sugerir uma causa subjacente, nomeadamente infeção, processo inflamatório ou estado de hipercoagulabilidade. Neste caso os D-dímeros encontravam-se aumentados, suportando o diagnóstico de TVC, embora um valor normal não exclua o diagnóstico.³

Nas cefaleias com sinais de alarme a TC-CE sem contraste é geralmente o exame de imagem requisitado para excluir lesões cerebrais. O sinal característico da TVC do seio longitudinal superior na TC-CE sem contraste é o sinal do delta (triângulo hiperdenso) na sua porção posterior, apresentando-se após a administração de contraste endovenoso, como um defeito de preenchimento com a mesma topografia (sinal do delta vazio). A RM-CE é mais sensível que a TC, permitindo uma melhor documentação do envolvimento do sistema venoso profundo e das veias corticais de menor calibre, possibilitando, simultaneamente, uma melhor definição do parênquima cerebral.¹ Se houver forte suspeita clínica, mas com TC e RM normais, deve ser realizada venografia.

O estudo de trombofilias foi efetuado após início de anticoagulação, o que pode influenciar a interpretação dos resultados, nomeadamente do anti-coagulante lúpico,⁷ não afetando os anticorpos anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína I.⁷ Do estudo identificou-se um anticoagulante lúpico positivo, e deve ser repetido, pelo menos 12 semanas após a primeira determinação, para poder ser estabelecido o diagnóstico de síndrome antifosfolípídica.⁷ Também as proteínas C e S e antitrombina podem estar transitoriamente diminuídas na fase aguda da TVC e sofrerem alterações com a anticoagulação.²

O tratamento na fase aguda foca-se na anticoagulação e no tratamento sintomático das complicações, como a HIC, pelo que a doente realizou enoxaparina e acetazolamida. A enoxaparina subcutânea é usada como ponte até ao início de antagonista da vitamina

K oral.³ A anticoagulação oral é habitualmente mantida por um período mínimo de 3 meses em situações secundárias a FR transitórios ou por 6 a 12 meses em casos idiopáticos ou associados a condições protrombóticas de baixo risco. A terapêutica a longo prazo reserva-se para situações de recorrência ou de elevado risco trombótico, como é o caso da síndrome antifosfolípida, pelo que a confirmar-se deverá ser mantida anticoagulação por tempo indeterminado.⁷

Como a TVC surgiu no contexto de CO combinada, esta deve ser interrompida de imediato e devem ser oferecidos métodos contraceptivos não estrogénicos.³

Verificou-se uma evolução clínica favorável, sendo preditores de bom prognóstico a presença de HIC isolada e ausência de alteração do estado de consciência, a ausência de neoplasia ou infeção do sistema nervoso central e a ausência de envolvimento do sistema venoso profundo e de hemorragia nos exames de imagem na admissão.⁶

Deve ser assegurado o seguimento clínico destes doentes em consulta de Neurologia e, 3 a 6 meses após o diagnóstico, o exame imagiológico deve ser repetido para assegurar recanalização.^{1,3}

▲ Conclusão

Como foi ilustrado neste caso, uma cefaleia de instalação gradual pode ser o único sintoma de TVC. O diagnóstico exige um elevado índice de suspeição, principalmente na presença de FR, como o uso de CO e história familiar sugestiva de trombofilia. A TC-CE pode ser normal, sendo a RM-CE (com veno-RM) o exame de eleição para a confirmação do diagnóstico e início precoce da terapêutica. Com anticoagulação adequada, o prognóstico é bom na maioria dos casos. Devem investigar-se FR trombofílicos, que podem condicionar anticoagulação prolongada, para prevenção de recorrências.

Este caso alerta também para a importância dos antecedentes familiares de trombofilias na escolha do método contraceptivo das jovens.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

▲ Referências

1. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis – A Statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158-92.
2. Ferro JM, Canhão P. Etiology, clinical features and diagnosis of cerebral venous thrombosis. UpToDate. [accessed Jan 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-features-and-diagnosis-of-cerebral-venous-thrombosis>.
3. Piazza G. Cerebral venous thrombosis. *Circulation*. 2012;125:1704-9.
4. Riordan M. Two cases of venous sinus thrombosis in women taking the oral contraceptive pill, Yaz (drospirenone/ethinyl estradiol), and review of the literature. *Health*. 2013;5:92-9.
5. Ferro JM, Canhão P. Treatment and prognosis of cerebral venous thrombosis. UpToDate. [accessed Jan 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-cerebral-venous-thrombosis>.
6. Anand N, Chan C, Wang NE. Cerebral venous thrombosis: a case report. *J Emerg Med*. 2009;36:132-7.
7. Erkan D, Ortel TL. Diagnosis of the antiphospholipid syndrome. UpToDate. [accessed Jan 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-antiphospholipid-syndrome>.

Coração Apertado

Tight Heart

Francisco Ferreira da Silva¹, José Fragata², Luís Moura de Oliveira³, Pedro Matos⁴

Autor Correspondente: Francisco Ferreira da Silva [francisco.f.silva@jmellosaude.pt]

RESUMO

A pericardite constrictiva resulta da perda da propriedade elástica da membrana pericárdica no contexto de processo fibro-cicatricial inflamatório ou infeccioso. A não expansão pericárdica implica uma redução do retorno venoso ao coração direito podendo evoluir para insuficiência cardíaca. Das etiologias mais frequentes a viral e a idiopática lideram a tabela nos países desenvolvidos, contudo, em países onde a infeção por *Mycobacterium tuberculosis* é endémica e prevalente, este continua a ser o principal agente etiológico nos casos de pericardite e de constrição pericárdica. Apresentamos o caso de um doente com diagnóstico de pericardite tuberculosa no passado, internado no nosso hospital por sintomatologia de insuficiência cardíaca. Feito o diagnóstico de pericardite constrictiva foi submetido a pericardiectomia. Atualmente o doente encontra-se assintomático.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto Jovem; Insuficiência Cardíaca; *Mycobacterium tuberculosis*; Pericardite Constrictiva; Tuberculose

ABSTRACT

*Constrictive pericarditis results from the loss of the elastic property of the pericardial membrane in the context of inflammatory fibrous scarring or infectious process. Failure in pericardial expansion implies a reduction in venous return to the right heart which can lead to heart failure. In developed countries, the most frequent etiologies are viral and idiopathic, however, in countries where *Mycobacterium tuberculosis* infection is still endemic and prevalent, it continues to be the main agent in cases of pericarditis and pericardial constriction.*

We present the case of a patient with diagnosis of tuberculous pericarditis in the past, admitted to our hospital for symptoms of heart failure. After the diagnosis of constrictive pericarditis, he was submitted to pericardiectomy. Currently the patient is symptom free.

KEYWORDS: Heart Failure; *Mycobacterium tuberculosis*; Pericarditis, Constrictive; Tuberculosis; Young Adult

1. Serviço de Medicina Interna, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 2. Serviço de Cirurgia Cardíaca, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 3. Serviço de Cardiologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 4. Serviço de Cardiologia, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal.

Introdução

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é a principal causa de pericardite em África e noutras regiões onde a tuberculose é endémica e prevalente.¹ Nos países desenvolvidos a tuberculose corresponde apenas a cerca de 4% do total das causas de pericardite. Muitos destes casos continuam a ser de importação de zonas endémicas ou relacionados com a infeção VIH.² Por outro lado, a pericardite tuberculosa, é encontrada em cerca de 1-2% dos casos de tuberculose pulmonar.³

Como “grande imitadora e grande imitada” a tuberculose, quer na sua expressão pulmonar, quer nas formas extra-pulmonares - quer em fase ativa, quer nas formas sequelares - continua a gerar uma miríade de quadros clínicos que podem ser de diagnóstico difícil, mas sem dúvida desafiante.

A pericardite constrictiva pode surgir virtualmente em qualquer patologia com atingimento pericárdico. Mais uma vez, nos países desenvolvidos, a tuberculose está quase no fim da tabela das etiologias, sendo os primeiros lugares ocupados pelas causas virais e idiopáticas, pós-cirurgia cardíaca, pós-radioterapia e pelas neoplasias e doenças do tecido conjuntivo.^{4,5} Contudo, nos continentes Africano e Asiático a tuberculose continua a liderar os casos de pericardite constrictiva diagnosticados.

Esta inversão nas taxas de incidência de pericardite tuberculosa, verificada nos últimos 50 anos, fez com que “a grande imitadora” se tornasse de diagnóstico ainda mais difícil, dando lugar a investigações ou terapêuticas por vezes exaustivas e a atrasos no início do tratamento.⁶

Contudo, apesar do correto e atempado diagnóstico, a evolução para os estádios finais da doença pericárdica (fibrose e calcificação) no contexto da infeção por micobactérias não é infrequente, ocorrendo entre 30 a 60% dos casos.⁷ O tratamento com antibióticos poderá evitar a evolução do processo inflamatório e conseqüentemente a pericardite constrictiva.

O papel da corticoterapia como terapêutica adjuvante continua a ser objeto de discussão, muito embora a sua prescrição continue a ser encorajada em grupos selecionados de doentes – coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana, derrames pericárdicos volumosos, níveis elevados de celularidade no fluido

pericárdico ou presença de sinais precoces de constrição.⁸

O diagnóstico da pericardite constrictiva baseia-se essencialmente na história pregressa, clínica de sobrecarga de volume ou de redução do débito cardíaco e imagiologia cardíaca. O espectro de apresentação pode ser variável, desde a forma assintomática até ao tamponamento cardíaco.

No âmbito da imagiologia cardíaca dois exames assumem, nos dias de hoje, o papel de *gold-standard* e são eles o ecocardiograma com Doppler e a ressonância magnética cardíaca.

O tratamento da pericardite constrictiva tuberculosa, dependendo do grau de gravidade e sintomas, varia desde a terapêutica antibacilar, passando pela pericardiocentese nas formas mais exsudativas, até à pericardiectomia. Esta última deverá ser realizada num centro com experiência, pois a remoção do pericárdio visceral, principal responsável pela constrição cardíaca, nalguns casos torna-se um verdadeiro desafio de destreza técnica.⁹

O caso clínico aqui apresentado reflete por um lado o desafio diagnóstico - numa patologia e etiologia pouco frequentes e cada vez mais raras no nosso país - bem como o papel das diversas especialidades implicadas neste processo e também na terapêutica necessária à sua resolução.

Caso Clínico

Doente do género masculino, 24 anos de idade, natural de Angola, melanodérmico, residente em Portugal desde março de 2014, estudante do ensino superior. Inicia cerca de dois meses antes do internamento quadro de cansaço de agravamento progressivo, astenia, dispneia para médios esforços que condicionaram a prática regular de desporto, sem ortopneia, tosse, febre ou outras queixas respiratórias. Referia ainda perda ponderal não quantificada. Concomitantemente notou aumento progressivo do volume abdominal, sem alterações do trânsito intestinal e sem dor. Negava queixas geniturinárias, cutâneas ou articulares.

Dos antecedentes pessoais apurou-se história de pericardite tuberculosa tratada dois anos antes na Namíbia, com aparente cumprimento da terapêutica prescrita, não se conseguindo, contudo, especificar

qual o esquema proposto nem se teria sido introduzida corticoterapia.

Recorreu no início de dezembro de 2014 à Clínica CUF Alvalade, tendo sido observado em consulta de Medicina Geral e Familiar. Na observação foi registado na auscultação pulmonar, diminuição do murmúrio vesicular no terço inferior do hemitórax esquerdo e palpação abdominal sugestiva de hepatoesplenomegalia. Face a estes achados foi o doente referenciado ao Atendimento Permanente do Hospital CUF Descobertas.

Neste serviço, realiza exames laboratoriais que documentaram padrão de colestase com GGT 350 U/L e bilirrubina total 2,3 mg/dL com discreto predomínio da fração indireta 1,23 mg/dL. Não se verificaram alterações do hemograma, função renal, citólise hepática, coagulação ou elevação de parâmetros inflamatórios. A radiografia do tórax demonstrou derrame pleural esquerdo, sem outras alterações pleuroparenquimatosas, e a tomografia computadorizada tóraco-abdómino-pélvica revelou “moderado derrame pleural esquerdo coexistindo com discreto espessamento da pleura costal anterior esquerda, e pequena área nodular periférica compatível com atelectasia redonda e atelectasia subtotal do LIE. (...), hepatomegalia multimetastática, em doente com ascite volumosa, que envolve todos os quadrantes abdominais. Esplenomegalia homogênea. Não se observaram adenopatias em número ou volume de significado patológico” (Fig. 1).

Por suspeita de doença oncológica, o doente foi encaminhado para consulta de Oncologia no Hospital CUF Descobertas. Realiza, a pedido da especialidade, ecografia abdominal cujo relatório refere “Moderada hepatoesplenomegalia, não nodular, com ecoestrutura homogênea, ecogenicidade preservada. Veias supra-hepáticas permeáveis ectasiadas. Vias biliares não ectasiadas. Pâncreas com adequada expressão. Moderada ascite, anecogénica. Derrame pleural esquerdo homogêneo, também anecogénico.”

É colocada pela oncologista, a hipótese de recidiva tuberculosa, pelo que o doente é internado no Serviço de Medicina do Hospital CUF Descobertas a 9 de dezembro de 2014.

Em internamento, ao exame objetivo, não se documentaram outras alterações para além das previamente descritas. Auscultação cardíaca sem tons hi-

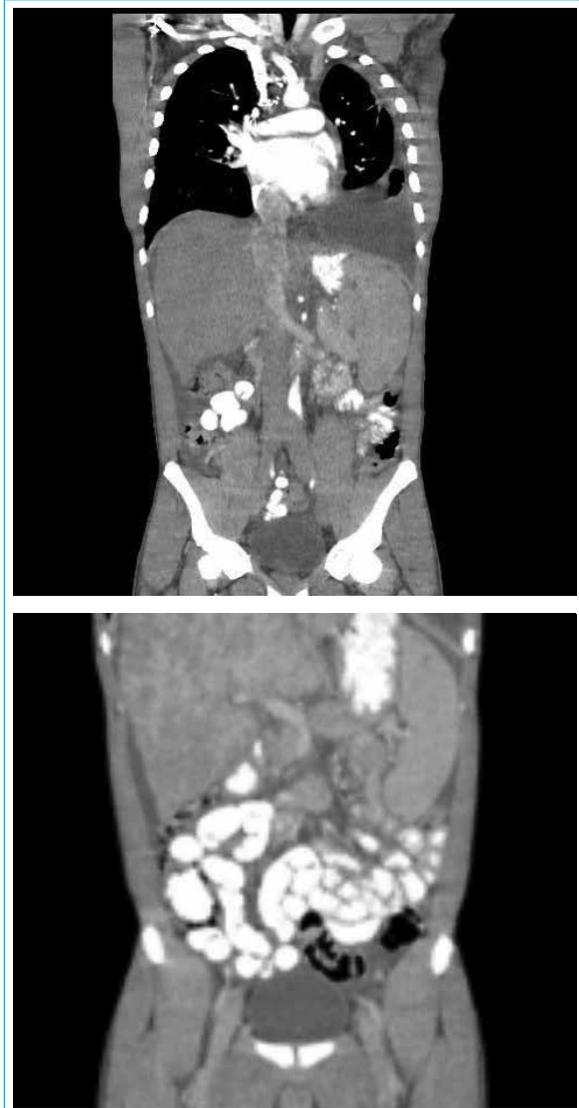


FIGURA 1. Tomografia axial computadorizada – presença de ascite, derrame pleural esquerdo, hepatoesplenomegalia e fígado “multimetastático”.

pofonéticos, rítmico, frequência cardíaca 95 bpm em repouso. Pressão arterial 98/65 mmHg.

É realizada toracocentese diagnóstica cujo resultado foi de predomínio de linfócitos, pH 7,3, albumina 1,1 g/dL (sérica 3,5 g/dL), glicose normal e proteínas totais 2,5 g/dL (séricas 8,8 g/dL) – achados estes compatíveis com transudado. O ADA encontrava-se dentro dos valores de referência e a pesquisa de BK no líquido pleural foi negativo.

Laboratorialmente acresciam na altura os resultados de pro-BNP 400 pg/mL; VS 29 mm/h.

Pelos antecedentes pessoais, clínica atual e resultados de exames complementares, foi então admitida

a hipótese de insuficiência cardíaca por provável pericardite constrictiva.

Foi instituída terapêutica diurética (furosemida e espironalactona) e solicitados exames cardiológicos.

O ecocardiograma “sem alterações valvulares, hipertensão pulmonar ou alterações da contractilidade. Boa função sistólica global. Avaliação da função diastólica normal (E’sseptal = 17; E’lateral = 12; Razão E/E’: 3.8; Razão E/A: 2). Aurícula esquerda e cavidades direitas ligeiramente dilatadas. Sem derrame pericárdico. Volumoso derrame pleural esquerdo” (Fig. 2).

Posteriormente realiza ressonância magnética cardíaca no Hospital CUF Infante Santo que documentou: “ventrículo esquerdo não dilatado, não hipertrofiado e com boa função sistólica global FEj 63%, com movimento paradoxal do septo. Dilatação biauricular. Dilatação da veia cava inferior. Estruturas valvulares sem alterações. Raiz da aorta torácica não dilatada. Pericárdio ligeiramente espessado. Espessura máxima de 5 mm. *Tagging* com atenuação da mobilidade do epicárdio/pericárdio, em sístole, a nível do ápex e segmento mediano da parede lateral. Realce tardio com hiperintensidade do pericárdio, sugerindo processo inflamatório. Achados estes compatíveis com o diagnóstico de pericardite constrictiva.” (Fig. 3).

Com a terapêutica diurética instituída o doente apresentou melhoria clínica, tendo alta hospitalar a 12 de dezembro de 2014.

Foi posteriormente referenciado a consulta de Cirurgia Cardíaca do Hospital CUF Infante Santo. Por motivos pessoais regressa a Angola, voltando a Portugal cerca de 6 meses após o diagnóstico e mantendo sintomas de insuficiência cardíaca, sob terapêutica diurética, pelo que é proposta apericardiectomia, que foi realizada a 20/10/2015, sem circulação extracorporeal e sem intercorrências.

A descrição anatomopatológica do pericárdio documentou “membrana pericárdica com acentuada fibrose com hialinização, depósito de fibrina e coágulos sanguíneos. Não se observam granulomas nem tecido neoplásico.”

Após a intervenção manteve-se terapêutica com furosemida, espironalactona e carvedilol durante seis meses e terapêutica antibacilar durante nove meses.

Um ano após a intervenção o doente encontra-se clinicamente bem, assintomático, sem limitação

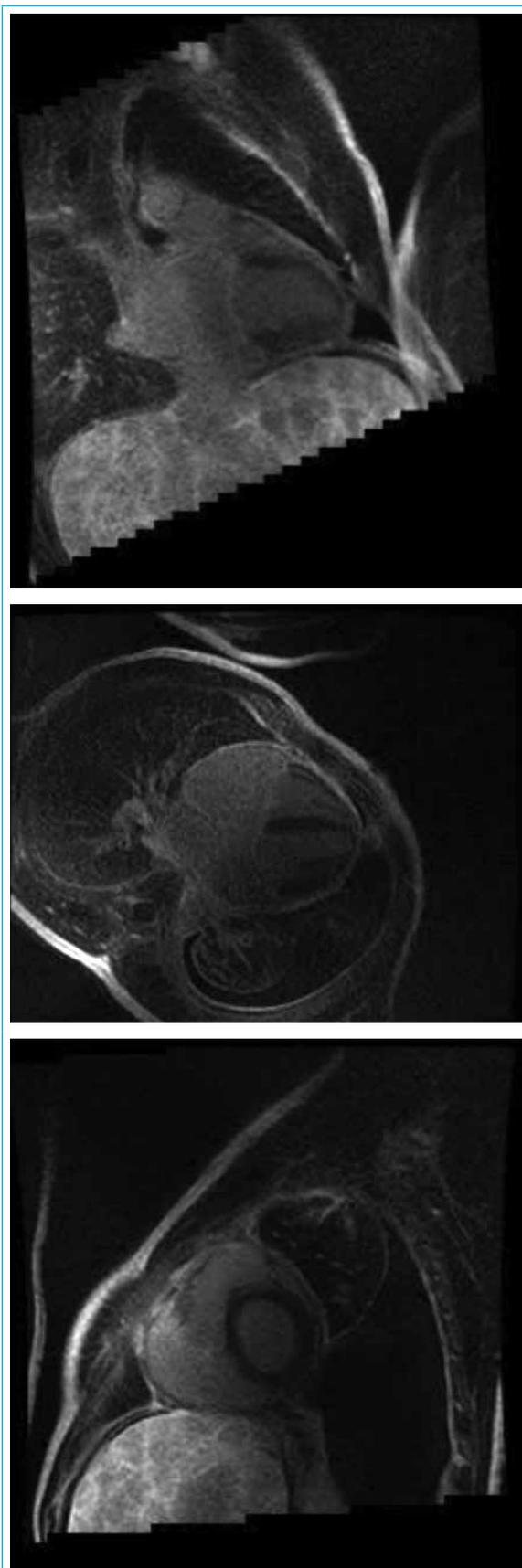


FIGURA 2. Ressonância magnética cardíaca: dilatação auricular e veia cava, espessamento do pericárdio com hipersinal em realce tardio.

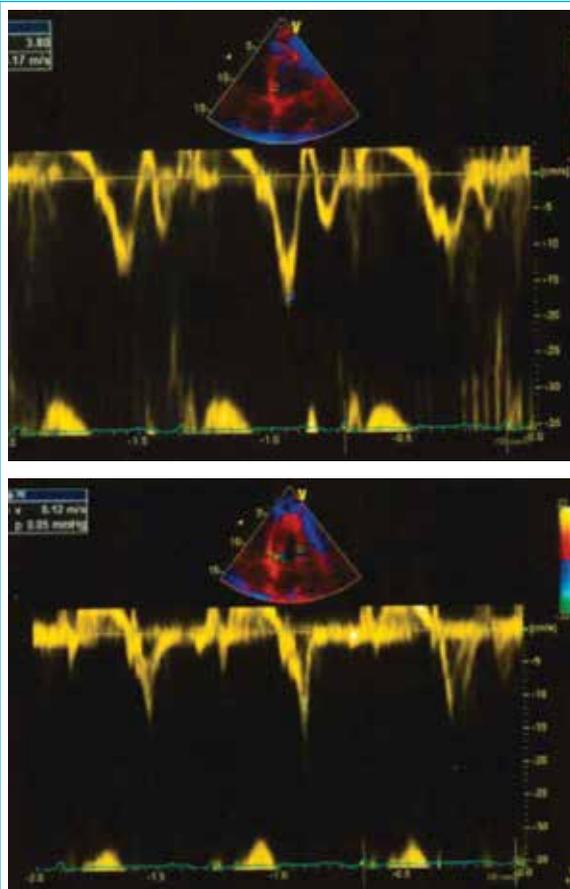


FIGURA 3. Doppler mitral com medição do E' septal e do E' lateral.

funcional e sem terapêutica. Na reavaliação laboratorial não apresentou alterações, nomeadamente da enzimologia hepática e ecocardiograficamente documentou-se normal função sistólica global e segmentar, aurículas dilatadas, ventrículo direito não dilatado. E' septal = 14 (previamente 17); E' lateral = 17 (previamente 12).

Discussão

A tuberculose endémica ou importada em fluxo migratório continua a ser uma patologia a ter presente na população residente em Portugal. Mesmo as expressões menos frequentes da doença, como seja o caso da pericardite, devem ser equacionadas no diagnóstico diferencial. Pela sua morbimortalidade associada a pericardite tuberculosa deve ser abordada por forma a minorar a evolução para a forma mais grave que é a fase constrictiva. Se há falência da terapêutica antibacilar ou progressão da sintomatologia cardíaca após ou durante esta terapêutica, outras opções terapêuticas devem ser equacionadas.

No diagnóstico de pericardite constrictiva, para além da sintomatologia de insuficiência cardíaca, predominantemente direita, por vezes associada também a sintomas de baixo débito, o ecocardiograma e a ressonância magnética cardíacos têm um papel fundamental na confirmação diagnóstica.⁹ No caso do nosso doente, os sinais diretos de pericardite constrictiva foram documentados na ressonância magnética, mas inicialmente por ecocardiografia (fluxo Doppler transmitral com avaliação do E' lateral e E' septal) sugeria já esta patologia. Outros sinais que se podem verificar são a dilatação auricular e dilatação da veia cava, o compromisso do tempo de enchimento diastólico, a interrupção abrupta dos enchimentos ventriculares e a diminuição do tempo de desaceleração da onda E mitral.^{10,11}

A terapêutica cirúrgica, pericardiectomia, apesar dos riscos principalmente em fases mais avançadas do processo fibro-cicatricial, com presença de calcificações extensas e intramiocárdicas, continua a ser o tratamento de eleição, se verificada a progressão da sintomatologia cardíaca. Pelo risco hemorrágico associado ao procedimento deverá ser preferencialmente realizada a técnica sem circulação extra-corporal.^{8,9}

A opção de submeter novamente o doente a curso de terapêutica antibacilar, após a pericardiectomia, vai de encontro às recomendações,¹² pois sabe-se que um dos fatores que contribui para a evolução do processo fibro-cicatricial é a persistência de infeção. Por outro lado, era desconhecido se o esquema terapêutico proposto ao doente aquando do diagnóstico de pericardite tuberculosa, teria sido adequado (quanto aos fármacos e duração do mesmo).

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Mayosi BM, Volmink JÁ, Commerford PJ. Pericardial disease: an evidence-based approach to diagnosis and treatment. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen BJ, editors. *Evidence-Based Cardiology*. 2nd ed. London: BMJ Books; 2003.p. 735-48.
2. Cegielski JP, Ramaiya K, Lallinger GJ, Mtulia IA, Mbaga IM. Pericardial disease and human immunodeficiency virus in Dar es Salaam, Tanzania. *Lancet*. 1990;335:209-12.
3. Fowler NO. Tuberculosis pericarditis. *JAMA*. 1991;266:99-103.
4. Camero J, Oesterle SN, Baldwin JC, Hancock EW. The etiologic spectrum of constrictive pericarditis. *Am Heart J*. 1987;113:354-60.
5. Vistarini N, Chen C, Mazine A, Bouchard D, Hebert Y, Carrier M, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: 20 years of experience at the Montreal Heart Institute. *Ann Thorac Surg*. 2015;100:107-13.
6. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculosis pericarditis. *Circulation*. 2005;112:3608.
7. Ntsekhe M, Wiysonge CS, Gumedze F, Maartens G, Commerford PJ, Volmink JA, et al. HIV infection is associated with a lower incidence of constriction in presumed tuberculous pericarditis: a prospective observational study. *PLoS One*. 2008;3:e2253.
8. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet*. 1987;2:1418-22.
9. Carson TJ, Murray GF, Wilcox BR, Starek PJ. The role of surgery in tuberculous pericarditis. *Ann Thorac Surg*. 1974;17:163-7.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.
11. Yang HS, Bansal RC, Mookadam F, Khandheria BK, Tajik AJ, Chandrasekaran K, et al. Practical guide for three-dimensional transthoracic echocardiography using a fully sampled matrix array transducer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:979-89.
12. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baron-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2015;36:2921-64.

Diagnóstico Pré-natal de Hiperplasia Congénita da Suprarrenal, Desafio Terapêutico

Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia, Therapeutic Challenge

Joana Teixeira*¹, Ana Antunes*², Sofia Martins², Albina Silva³, Maria Lopes Pereira⁴, Judite Sá Barros⁵, Emídio Vale-Fernandes⁵, Cidade Rodrigues⁶, Olinda Marques⁴

Autor Correspondente: Joana Teixeira [joana.i.teixeira@hospitaldebraga.pt]

■ RESUMO

A hiperplasia congénita da suprarrenal (HCSR) é uma patologia autossómica recessiva caracterizada pela alteração da síntese do cortisol. É uma das doenças endócrinas mais frequentes, com variações étnicas e raciais importantes. A forma mais comum, responsável por cerca de 95% dos casos, é provocada pela mutação/deleção do gene CYP1A2, que codifica a enzima 21-hidroxiase. Descrevemos o caso de duas irmãs com HCSR forma clássica virilizante. O diagnóstico pré-natal foi realizado na 2ª gestação, tendo sido tomada a decisão multidisciplinar, com consentimento dos progenitores, de tratamento com dexametasona durante a gestação, que decorreu sem intercorrências maternas ou fetais. A terapêutica pré-natal é ainda controversa e realizada a título experimental.

PALAVRAS-CHAVE: Criança; Dexametasona; Diagnóstico Pré-natal; Hiperplasia Congénita da Suprarrenal; Transtornos do Desenvolvimento Sexual; Virilismo

■ ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder characterized by a change in cortisol synthesis. It is one of the most frequent endocrine disorders with significant racial and ethnic variations. The most common form, accounting for about 95% of cases, is caused by a mutation/deletion of the CYP1A2 gene that codifies for 21-hydroxylase enzyme. We report two sisters with classic virilizing CAH. Prenatal diagnosis was made in the second pregnancy, having been taken the multidisciplinary decision, with parents' consent of treatment with dexamethasone during pregnancy, which took place without maternal or fetal complications. Prenatal therapy is still controversial and held in a trial basis.

KEYWORDS: Adrenal Hyperplasia, Congenital; Child; Dexamethasone; Disorders of Sex Development; Prenatal Diagnosis; Virilism

*Co-primeiros Autores/ *Co-first Authors.

1. Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga, Portugal. **2.** Serviço de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Braga, Braga, Portugal. **3.** Serviço de Pediatria, Unidade de Cuidados Especiais Neonatais, Hospital de Braga, Braga, Portugal. **4.** Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. **5.** Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. **6.** Serviço de Cirurgia Pediátrica, Centro Materno Infantil do Norte, Porto, Portugal.

Introdução

A hiperplasia congênita da suprarrenal (HCSR) é uma doença autossômica recessiva, causada por déficit de uma das 5 enzimas necessárias para a síntese do cortisol.¹ A deficiência da 21-hidroxilase (21-OH) é o mais frequente dos defeitos enzimáticos adrenais, representando 90-95% dos casos.²⁻⁴ Mutações ou deleções do gene CYP11A2, que codifica para a enzima 21-OH, resultam numa diminuição da síntese de glicocorticoides e mineralocorticoides, conduzindo ao aumento da libertação de CRH (hormona libertadora de corticotrofina) e ACTH (hormona adrenocorticotrófica), com consequente hiperplasia da glândula suprarrenal e acumulação excessiva de androgénios precursores. A apresentação clínica é muito variável e depende do nível de atividade da enzima. Existem dois fenótipos principais: forma clássica e não clássica.⁴⁻⁶ A forma clássica caracteriza-se por virilização do recém-nascido do sexo feminino e o diagnóstico é geralmente feito no período neonatal⁵; no rapaz, a apresentação é geralmente na 2ª semana de vida (5-15º dia) por crise perdedora de sal com risco de vida (má progressão ponderal, hiponatremia e hipercalemia). Nas formas não clássicas não existe clínica ao nascimento, podendo o hiperandrogenismo tardio causar acne severo, hirsutismo, amenorreia, hiperinsulinismo e virilização precoce no rapaz.

O tratamento pré-natal com corticoide tem sido defendido para fetos em risco de HCSR forma clássica, não estando indicado na forma não clássica. As indicações e o prognóstico são controversos e levantam questões éticas, pelo que está atualmente reservado para estudo de investigação, orientados por equipas com experiência e com o prévio consentimento esclarecido dos pais, dos possíveis efeitos adversos.^{7,8}

Dada a controvérsia existente, trazemos à discussão o caso de duas irmãs com HCSR, cujo tratamento pré-natal na 2ª gestação foi iniciado às 8 semanas, dada a história de filha anterior com HCSR forma clássica virilizante grave, e pais portadores de mutações identificadas como causa de HCSR forma clássica. A biópsia das vilosidades coriônicas confirmou o diagnóstico, tendo sido mantido o tratamento com dexametasona até ao final da gestação.

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma criança do sexo feminino, atualmente com 20 meses de idade (filha 2), fruto da segunda gestação de um casal jovem e não consanguíneo, cuja irmã (filha 1), atualmente com doze anos de idade, tem o diagnóstico de HCSR forma clássica virilizante. A filha 1 foi diagnosticada ao nascimento por ambiguidade dos genitais externos - Prader IV (hipertrofia do *phallus* com orifício uretral externo perineal, pregas labioescrotais fundidas, escrotalizadas e hiperpigmentadas, sem gónadas palpáveis, mamilos hiperpigmentados) (Fig.s 1a e 1b). No período neonatal da filha 1, apresentava cariótipo 46 XX (técnica de Fish); 17-hidroxiprogesterona >12,5 ug/mL (valor de referência (VR): 0,8-4,2 ug/mL), testosterona de 2826 ug/mL (VR: 1000-2000 ug/mL), 4-androstenediona >10 ng/mL (VR: 0,2-3 ng/mL), ACTH de 60 pg/mL (VR: <46 pg/mL) e cortisol de 2,17 ug/dL (VR: 4,3-22,4 ug/dL). O estudo molecular confirmou a presença em homozigotia da mutação g. (IVS2-13G) + (IVS2-13G) no intrão 2 do gene CYP21A2 compatível com deficiência de 21-hidroxilase (associada mais frequentemente à forma virilizante simples), tendo iniciada hidrocortisona



FIGURA 1. 1a) e 1b): Ambiguidade sexual, sendo visível o *phallus* hipertrofiado, com orifício uretral externo perineal, pregas labioescrotais fundidas, escrotalizadas e hiperpigmentadas.

(30 mg/m²/dia) em D3 de vida e, posteriormente, em D7 de vida, associadas fludrocortisona e suplemento de sódio oral. O estudo molecular efetuado aos pais confirmou a presença em heterozigotia da mutação descrita. Foi submetida a clitoroplastia de redução com preservação dos feixes vasculonervosos dorsais, perineoplastia e vaginoplastia em dois tempos cirúrgicos, o primeiro aos 4 meses de idade.

A segunda gestação foi planeada e vigiada, tendo a mãe iniciado terapêutica com dexametasona oral (dose 25 µg/kg/dia) às 8 semanas de gestação. As ecografias pré-natais foram descritas como normais. O estudo molecular efetuado por biópsia das vilosidades coriônicas às 12 semanas confirmou a presença da mutação anteriormente descrita, em homozigotia, num feto com cariótipo 46 XX, pelo que a mãe manteve terapêutica até ao final da gestação, com aumento ponderal adequado (13 kg) sem que se tenham verificado efeitos adversos da terapêutica, exceto fácies cushingoide ou outras complicações materno-fetais. O parto foi por cesariana às 39 semanas de gestação, com índice de Apgar de 10 (1º e 5º minuto) e somatometria adequada à idade gestacional. Apresentava genitais externos de configuração feminina (sem sinais de virilização). Foi internada na unidade de cuidados especiais neonatais após o nascimento por taquipneia transitória do recém-nascido. Durante o internamento manteve glicemias estáveis e ionograma equilibrado. O doseamento de 17-hidroxiprogesterona foi de 8,87 ng/dL, tendo iniciado terapêutica com hidrocortisona 25 mg/m²/dia em D1 de vida, e associada fludrocortisona (0,05 mg/dia) em D7 de vida. Com 1 mês de idade foi internada por urosépsis a *Citrobacter kosahi* e descompensação da HCSR – febre, recusa alimentar e hiponatremia (sódio de 131 mmol/L). Manteve suplementação com NaCl 20% com boa evolução ponderal.

Atualmente com 12 anos e 20 meses de idade, respetivamente, apresentam boa evolução estaturoponderal e desenvolvimento psicomotor adequado. O ionograma sérico mantém-se equilibrado, sob terapêutica com hidrocortisona e fludrocortisona. Em ambas, a suplementação de sódio oral foi suspensa aos 18 meses de idade.

Discussão

Trazemos à discussão duas irmãs com HCSR, forma clássica, com distintas apresentações e evoluções em virtude da possibilidade de tratamento pré-natal. Tal como referido, a forma clássica com perda de sal,

representa uma ameaça importante à vida, com uma insuficiência adrenal aguda (com a alteração do balanço do sódio) entre a 1ª e a 3ª semanas de vida.^{2,5,6,9}

Relativamente ao diagnóstico pré-natal, este deve ser oferecido aos casais identificados com mutações conhecidas que são causa de HCSR forma clássica.^{7,10-12} Nestes casos, apesar de ainda ser controverso, pode ser oferecido o tratamento à mulher grávida com dexametasona, devendo este ser iniciado o mais precocemente possível (sempre antes das 9 semanas de gestação), de forma a suprimir a produção androgénica fetal, impedindo a virilização.¹⁰⁻¹² A dexametasona está indicada no tratamento pré-natal porque não é inativada pela placenta, e tem uma semivida longa que permite uma maior supressão da ACTH fetal.^{8,13} Como a diferenciação da genitália pode iniciar-se antes da 6ª-7ª semana de gestação, o tratamento deve ser iniciado assim que se confirmar a gestação, na dose de 20 µg/kg/dia (em três tomas diárias). No entanto, a segurança do tratamento a longo prazo não está completamente estabelecida, sendo fundamental ter-se em consideração os potenciais efeitos adversos da terapêutica para a mãe (10% dos casos apresentam aumento excessivo de peso, estrias violáceas, hirsutismo, hipertensão arterial, hiperglicemia, edema e fácies cushingoide; o risco de diabetes gestacional está aumentado assim como o risco de infeções) e para o feto (abortamento espontâneo, morte fetal tardia, restrição de crescimento fetal, malformações congénitas como hidrocefalia, agenesia do corpo caloso, lábio leporino e fenda palatina, esteatose hepática, sépsis, má progressão ponderal pós-natal, atraso do desenvolvimento e dificuldades de aprendizagem).^{10-12,14} No nosso centro, o diagnóstico molecular é feito por biópsia das vilosidades coriônicas (11ª-14ª semana de gestação) ou amniocentese (16ª-18ª semana de gestação), sendo a terapêutica descontinuada se o feto for do sexo masculino. A confirmação do défice de 21-hidroxilase num feto do sexo feminino implica a continuação do tratamento até ao final da gestação. A presença de um caso índice permitiu a realização do tratamento e diagnóstico pré-natal com bons resultados para a filha 2 (impedindo a virilização fetal), o que se verifica em cerca de 70 a 85% dos fetos femininos afetados.¹⁰⁻¹² O rastreio neonatal universal da deficiência da 21-hidroxilase é recomendado pela Sociedade Europeia de Pediatria desde 1981, para deste modo se antecipar o aparecimento de uma crise de perda de sal grave, potencialmente letal, evitando assim a morbimortalidade a ela associada (taxa de mortalidade da crise perdedora de sal sem

rastreamento neonatal: 4-10%).^{7,8} O doseamento de 17-hidroxiprogesterona no cartão de Guthrie, é suficientemente sensível e específico para detetar a maioria dos casos de HCSR forma clássica. No entanto, em Portugal, o rastreio não está incluído no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, sendo que se torna fundamental o conhecimento antecipado do risco de recorrência.^{7,8,12}

Em termos do tempo ideal para o tratamento cirúrgico da ambiguidade sexual, inicia-se habitualmente entre os 2-6 meses (clitoroplastia, perineoplastia e vaginoplastia). Nas formas com confluência ureterovaginal alta a vaginoplastia poderá ser diferida, tal como ocorreu na filha 1, apresentando resultado razoável. No entanto, prevê-se reavaliação na adolescência para correção de sequelas.

Em suma, a terapêutica pré-natal ainda é controversa e não se conhece o impacto físico e psicológico a longo-prazo do tratamento pré-natal (durante a infância e puberdade), seja na estatura final, bem como no perfil psicológico ou cognitivo das crianças submetidas ao tratamento.^{4,15} Além disso, mesmo nos casais em risco, somente 1/8 dos fetos do sexo feminino será afetado, o que implica que sete gestações serão submetidas desnecessariamente ao tratamento com dexametasona, antes que seja determinado o sexo e o genótipo. Por outro lado, a terapêutica permite o desenvolvimento de uma genitália externa normal, evitando todo o trauma cirúrgico bem como possíveis resultados estéticos e funcionais longe do desejável, dependendo da complexidade inicial da ambiguidade sexual. Ainda assim, atualmente, o consenso publicado em 2010 pela Endocrine Society sugere que este tratamento seja encarado como experimental e realizado em centros com elevado número de doentes para avaliar os efeitos da terapêutica a longo-prazo.⁸

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores

declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Nimkarn S, Gangishetti P, Yau M, New MI. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. *GeneReviews*. [accessed September 2016]. Available from: <http://www.genereviews.org>.
2. Bandeira A, Cardoso H, Borges T. Hiperplasia da supra-renal complicada de puberdade precoce central – caso clínico. *Nascer Crescer*. 2006;15:85-7.
3. Charmandari E, Brook CG, Hindmarsh PC. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:U77-U82.
4. Marumudi E, Khadgawat R, Surana V, Shabir I, Joseph A, Ammini AC. Diagnosis and management of classical congenital adrenal hyperplasia. *Steroids*. 2013;78:741-6.
5. Vieira A, Paiva S, Baptista C, Ruas L, Silva J, Gonçalves J, et al. Hiperplasia congénita da supra-renal de expressão tardia por deficiência de 21-hidroxilase. Revisão da literatura e estudo genético. Preconcepção de cinco casais. *Acta Med Port*. 2011;24:99-110.
6. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365:2125-36.
7. Joint LWPES/ESPE CAH working group. Consensus statement on 21-Hydroxylase Deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4048-53.
8. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4133-60.
9. Rego A, Mendanha S, Coelho E, Pontes M, et al. Hiperplasia supra-renal congénita. Consensos Neonatologia 2004, Secção de Neonatologia, Sociedade Portuguesa de Pediatria. Lisboa: SPP;2004.
10. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349:776-88.
11. Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Rev*. 2009;30:e49-e57.
12. American Academy of Pediatrics: Section on Endocrinology and Committee on Genetics. Technical Report: Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatrics* 2000;106:1511-8.
13. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 B-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev*. 1997;18:135-156.
14. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update*. 2004;10:469-85.
15. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics*. 2000;106:767-73.

Do Meningismo à Encefalomielorradiculite: Um Desafio Diagnóstico

From Meningismus to Encephalo-Myeloradiculitis: A Challenge for Diagnosis

Patrícia A. Gonçalves¹, José Carlos Ferreira^{1,2}, Ana Maria Neto², Piedade Sande Lemos^{1,2}

Autor Correspondente: Patrícia A. Gonçalves [patricia.a.goncalves@jmellosaude.pt]

■ RESUMO

A encefalomielite aguda disseminada é uma doença pouco frequente e que não tem biomarcadores patognomónicos. Estes factos, aliados à inespecificidade das manifestações clínicas iniciais, tornam esta doença um desafio diagnóstico. O envolvimento simultâneo do sistema nervoso central e das raízes ou nervos periféricos configurando uma encefalomielorradiculite é ainda mais raro e tem sido, tal como a encefalomielite aguda disseminada, atribuída a causas parainfecciosas.

Doente com 9 anos, trazido ao atendimento permanente por febre e cervicálgia. Apresentava rigidez nuca sem sinais de Kerning ou Brudzinski. Avaliação laboratorial inicial sem alterações. Foi internado para vigilância, tendo desenvolvido tetraparesia flácida assimétrica sem evidência laboratorial de envolvimento muscular. A ressonância magnética revelou múltiplas lesões nos compartimentos cerebral e medular, principalmente nas ponderações T2. Punção lombar sem alterações. Com o diagnóstico de encefalomielite aguda disseminada, iniciou pulsos de metilprednisolona com melhoria lenta. A evolução e o eletromiograma confirmaram envolvimento adicional do nervo periférico. Foram isolados *Herpesvirus hominis* 6 e 7 no liquor. O atraso no diagnóstico pode comprometer o prognóstico a longo prazo, pelo que o elevado índice de suspeição e celeridade no início da terapêutica são essenciais.

PALAVRAS-CHAVE: Criança; Encefalomielite; Encefalomielite Aguda Disseminada; Simplexvirus

■ ABSTRACT

Acute disseminated encephalomyelitis is a rare disease that has no pathognomonic biomarkers. This disease is a diagnostic challenge. The simultaneous involvement of the central nervous system and peripheral nerve roots or configuring a encephalomyeloradiculitis is even more rare.

A 9 year old boy was brought to the emergency department for fever and neck pain. He had neck rigidity, no Kerning or Brudzinski signs. Laboratory evaluation was unremarkable. The patient was admitted to observation. He developed asymmetric flaccid tetraparesis, with no laboratorial evidence of muscle damage. The magnetic resonance showed multiple brain and medullary lesions, mainly in T2. Lumbar puncture was normal. With the diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis, pulses of metilprednisolone were started, with slow improvement. Clinical follow-up and electromyogram confirmed involvement of peripheral nerve. Herpesvirus hominis type 6

1. Serviço de Pediatria, Hospital CUF Cascais, Cascais, Portugal. 2. Serviço de Pediatria, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

and 7 were isolated on cerebrospinal fluid. The delay of diagnosis is relevant for long-term prognosis, prompting the need for a high suspicious level and early treatment.

KEYWORDS: Child; Encephalomyelitis; Encephalomyelitis, Acute Disseminated; Simplexvirus

Introdução

A encefalomielite aguda disseminada (ADEM - *acute disseminated encephalomyelitis*) é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central (SNC), que surge como resposta autoimune a um estímulo antigénico prévio em indivíduos geneticamente suscetíveis.¹

É uma doença pouco frequente (incidência de 0,8:100 000 indivíduos) e que não tem biomarcadores patognomónicos. Estes factos, aliados à inespecificidade das manifestações clínicas iniciais, tornam esta doença um desafio diagnóstico. O envolvimento simultâneo do sistema nervoso central e das raízes ou nervos periféricos, configurando uma encefalomielorradiculite é ainda mais raro e tem sido, tal como a ADEM, atribuído a causas parainfecciosas.^{2,3}

As infeções por *Herpesvirus hominis* tipo 6 e 7 (HHV) - habitualmente em coinfeção - são muito frequentes, em regra benignas e autolimitadas, manifestando-se como exantema súbito nos primeiros anos de vida. São vírus com tropismo pelos linfócitos T CD4+, que apresentam um potencial neuroinvasivo importante, podendo ser responsáveis por convulsões febris, meningite e encefalite. A associação com a ADEM e com a encefalomielorradiculite aguda está menos bem estabelecida.^{1,4-6}

O atraso neste diagnóstico pode comprometer o prognóstico a longo prazo, pelo que o elevado índice de suspeição e celeridade no início da terapêutica são essenciais.

Caso Clínico

Criança do sexo masculino com 9 anos de idade, previamente saudável e com antecedentes familiares irrelevantes.

Foi trazido ao atendimento permanente do Hospital CUF Cascais por um quadro com 5 dias de evolução caracterizado por febre com picos de 8 em 8 horas, (máximo 38,5°C axilar), associada a dor cervical e obstipação com 2 dias de evolução. Negava cefaleias, diminuição de força, parestesias, enurese,

odinofagia, vômitos, anorexia, lesões cutâneas ou outras queixas.

Cerca de uma semana antes do início do quadro atual, o doente apresentou rinorreia anterior mucosa e tosse produtiva, sem febre. Os pais referiam ainda terem chegado de Estocolmo no dia anterior, onde poderia ter havido contacto com roedores.

Da observação efetuada, destacava-se uma criança vigil e orientada no espaço e no tempo, com bom estado geral, hemodinamicamente estável, com marcha autónoma sem alterações, mas postura em ligeira hiperextensão cervical. Tinha rigidez da nuca, mas sinais de Kerning e Brudzinski ausentes. A orofaringe apresentava hiperemia ligeira, com rinorreia posterior. Não apresentava outras alterações ao exame físico.

Analicamente tinha 8100 leucócitos/mm³ (61,8% neutrófilos, 23,7% linfócitos, 12,4% monócitos), proteína C-reativa 0,12 mg/dL, IgG vírus Epstein Barr (VCA) negativo, IgM (VCA) equívoco. Radiografia de tórax sem alterações.

Dada a ausência de melhoria do meningismo após analgesia, foi internado para vigilância no Hospital CUF Descobertas.

Em D2 de internamento, a criança iniciou queixas de lombalgia e diminuição progressiva da força nos membros inferiores. Sem disfagia ou sinais de dificuldade respiratória.

Do exame neurológico destacava-se: doente vigil e colaborante dentro das suas possibilidades, com paresia grau 4+ nos membros inferiores, reflexos osteotendinosos diminuídos no membro inferior esquerdo e abolidos no membro inferior direito, com reflexos cutâneo-plantares flexores, bilateralmente. Queda dos membros inferiores na prova de Mingazzini após breves segundos. Pupilas simétricas e isorreativas, sem alterações da oculomotricidade. Mímica facial pobre, com ptose palpebral ligeira bilateral.

A avaliação laboratorial não mostrou agravamento dos parâmetros infecciosos nem alteração das enzimas musculares.

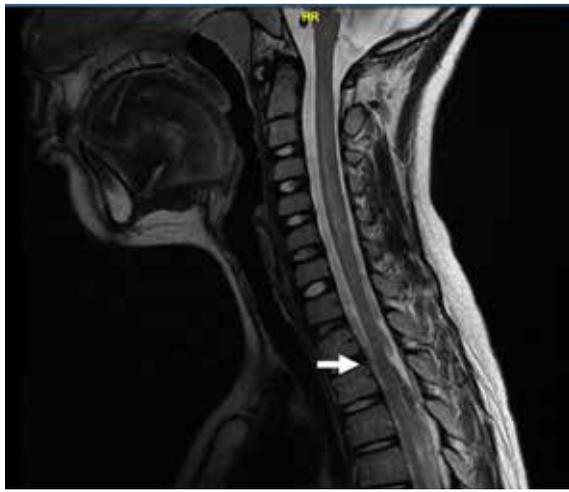


FIGURA 1. RM ponderação T2, revelando focos de hipersinal medular.

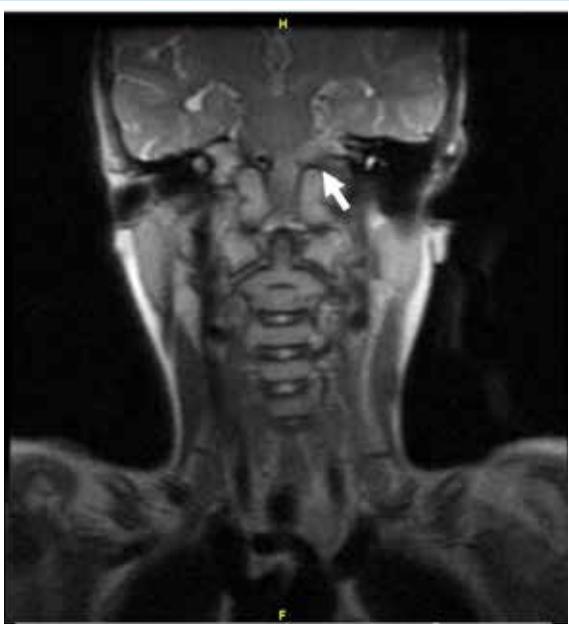


FIGURA 2. RM ponderação T2, revelando focos de hipersinal entre o núcleo rubro e o pé do pedúnculo cerebral.

O doente fez ressonância magnética (RM) encefálica e medular na qual se identificou extensa alteração de sinal em T2, interessando predominantemente a substância cinzenta, com envolvimento entre C3 e C7 (Fig. 1), bem como pequenos segmentos de descontinuidade entre D1 e o cone medular, onde eram mais exuberantes. No compartimento cerebral foi identificado foco de hipersinal T2/T1, arredondado, medindo cerca de 6 mm de diâmetro, localizado entre o núcleo rubro e o pé do pedúnculo cerebral direito e observando-se, a esquerda, discreto reforço de sinal a nível da *substantia nigra* (Fig. 2).

O exame citoquímico do líquor revelou 3 células/mm³ sem predomínio, glicorráquia 59 mg/dL, proteinorráquia de 34,8 mg/dL, LDH 34 U/L.

Perante a hipótese de diagnóstico de ADEM foi iniciado tratamento com pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/dia. Por não terem sido excluídas na totalidade possíveis causas infecciosas, apesar de pouco prováveis, fez antibioticoterapia de largo espectro com ceftriaxona.

Para investigação etiológica e diagnóstico diferencial foram pedidos os exames complementares descritos na Tabela 1.

O pico de gravidade dos sintomas neurológicos ocorreu em D4 de internamento, com tetraparesia flácida de predomínio crural e assimétrica, pior no membro inferior direito, arreflexia rotuliana e aquiliana bilateral, reflexos cutâneo-plantares flexor à direita e indifferente à esquerda, mas sem alteração do estado de consciência, dificuldade respiratória ou da deglutição. Não foi detetado nível de sensibilidade, não teve compromisso dos esfíncteres nem queixas visuais ou oculomotoras. Manteve-se sempre apirético.

Teve alta nove dias após admissão, com o diagnóstico provisório de encefalomielite aguda disseminada e suspeita de envolvimento adicional do nervo periférico, com isolamento de *Herpesvirus hominis* (HHV) tipo 6 e 7 no líquor, medicado com prednisolona em esquema de desmame e integrado em programa de reabilitação motora. Apresentava ainda uma arreflexia nos membros inferiores e importante dificuldade da marcha, possível apenas em pequenos passos e com apoio.

Com um mês de evolução, o doente tinha marcha autónoma sem apoio, apesar da paresia grau 4+ nos movimentos da coxa direita e 4 na coxa esquerda, com restantes movimentos dos membros inferiores melhores, arreflexia aquiliana direita, sugestão de reflexo rotuliano à esquerda, restantes normais. Prova de Mingazzini quase normal. Sem ptose palpebral. O eletromiograma realizado aos 2 meses confirmou o envolvimento do nervo periférico predominantemente desmielinizante, mas com envolvimento axonal e sinais de desnervação aguda no quadrípice direito. O conjunto do quadro clínico-laboratorial conduziu ao diagnóstico definitivo de encefalomielorradiculite aguda.

TABELA 1. Exames complementares de diagnóstico pedidos em amostra de líquor (Ig - Imunoglobulina, PCR).

Exame cultural	Negativo	
Bandas oligoclonais	Negativo	
Células neoplásicas	Negativo	
Índice de Tibbling	IgG líquor	3,2 mg/dL
	IgG sérica	954 mg/dL
	Albumina líquor	19,3 mg/dL
	Albumina sérica	4 g/dL
	Rácio	0,70 (normal <0,70)
	Interpretação: aumento patológico do índice de albumina. Disfunção ligeira da barreira hematoencefálica. Sem evidência de produção de IgG intratecal	
Anticorpo anti-aquaporina 4	Negativo	
Anticorpo anti- <i>Borrelia burgdorferi</i> (IgM/IgG)	Negativo	
Painel de vírus herpes ADN (PCR)	Positivo para <i>Herpesvirus hominis</i> tipo 6 e 7	

Nove meses depois do quadro inicial tem apenas alguma dificuldade na corrida, mas pratica golf e tênis. Tem uma marcada diminuição da massa muscular na coxa direita.

Mantém seguimento em consulta externa multidisciplinar e fisioterapia semanal.

Discussão

O presente caso clínico ilustra a complexidade de que o diagnóstico diferencial das parésias flácidas agudas se pode revestir, sobretudo quando as manifestações não são as mais frequentes.

Neste caso, a valorização inicial do contexto epidemiológico da viagem a uma região com alta prevalência e possível contacto com roedores, obrigou à exclusão de borreliose, apesar da ausência de outros sinais ou sintomas sistémicos e cutâneos.¹

Considerando o início do quadro uma semana após episódio infeccioso, assim como a ocorrência do pico de gravidade dos sinais neurológicos entre 4 a 7 dias após início das queixas, a hipótese diagnóstica de ADEM foi provisoriamente estabelecida por justificar todos os sinais e sintomas iniciais,² sobretudo após a documentação das lesões desmielinizantes agudas medulares e encefálicas pela ressonância magnética. Sendo esta uma patologia tratável e potencialmente reversível, o índice de suspeição esteve na base da terapêutica anti-inflamatória precoce com pulso de metilprednisolona.

A extensão do défice neurológico do doente traduz o grau de envolvimento do neuro-eixo documentado pela RM, que é o exame de imagem de escolha a realizar perante a suspeita desta doença. Tipicamente as lesões são multifocais, hiperintensas em T2/FLAIR, na substância branca infra-tentorial, com envolvimento frequente da substância cinzenta.²

Pela inexistência de biomarcadores específicos de ADEM, são os achados imagiológicos, em conjunto com a história clínica, que permitem estabelecer o diagnóstico.

Neste caso, a recuperação após a terapêutica mais lenta do que é característico em idade pediátrica, obrigou a manter em aberto a possibilidade de outros diagnósticos. A neuromielite ótica de Devic pode ocorrer na ausência de envolvimento visual e a distribuição das lesões no compartimento encefálico apresentadas pelo doente em discussão são tipicamente sobreponíveis às descritas nesta entidade que obrigaria a uma terapêutica mais agressiva após a corticoterapia, eventualmente com imunossupressão. A negatividade dos anticorpos anti-aquaporina 4 não corroboraram esta hipótese.⁷

Por outro lado, a persistência no tempo de arreflexia em alguns segmentos, desde cedo faziam suspeitar do envolvimento do nervo periférico, para além do encefálico e medular, o que veio a ser confirmado pelo eletromiograma, estabelecendo o diagnóstico definitivo de encefalomielleradiculite.

Este envolvimento do nervo periférico numa crian-

ça com tetraparesia flácida, ptose palpebral e lesões desmielinizantes no tronco cerebral faria estender o diagnóstico diferencial às variantes de síndrome de Guillain-Barré, designadamente a uma encefalite de Bickerstaff, mas a normalidade do exame citoquímico do liquor, sem dissociação albumino-citológica, torna este diagnóstico improvável.⁷

Da investigação etiológica efetuada neste doente, foi identificada a presença de HHV tipo 6 e 7 no liquor, pela técnica de *polymerase chain reaction*. Este isolamento deve ser interpretado de forma cautelosa, pela possibilidade de os vírus terem ficado latentes no sistema nervoso central após infeção primária.^{4,5}

O tratamento da ADEM e da encefalomielorradiculite aguda passa pela realização de pulsos endovenosos de metilprednisolona 30 mg/kg/dia (máximo 1 g/kg/dia) 3 a 5 dias, seguidos de prednisolona *per os* (1 mg/kg/dia), em esquema de desmame lento em 4 a 6 semanas. Deve ser considerada a administração de gamaglobulina ou plasmáferese, se não ocorrer melhoria clínica com a corticoterapia.^{1,2}

O prognóstico desta doença é habitualmente favorável, havendo recuperação completa em 60-70% das crianças, 6 meses após o início dos sintomas. Fatores de mau prognóstico incluem o grupo etário (recém-nascido e lactente), o agente etiológico (*Herpes simplex* tipo 1 ou 2, *Mycoplasma pneumoniae*), Glasgow <6, atraso no início ou falta de resposta ao tratamento.^{1,2}

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONSENTIMENTO INFORMADO: Foi obtido consentimento verbal parental para a publicação do caso e respetivos exames auxiliares de diagnóstico.

Referências

1. Brito MJ, Luís C, Silva R, Gouveia C, Vieira JP. Encefalites - Recomendações da Sociedade de Infecçologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Neuropediatria. *Acta Pediatr Port.* 2011;42:284-91.
2. Lotze TE, Chadwick DJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UpToDate. [accessed September 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-in-children-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>.
3. Marrie TJ, Purdy RA, Johnston BL, McCormick CW, Benstead T, Ansell J, et al. Encephalomyelorradiculopathy of infectious or parainfectious etiology – a new entity? *Clin Infect Dis.* 1995;20:945-53.
4. Amorim J, Guerra IC, Lima R, Cunha J, Carrilho I, Ramos A. Encefalomielite aguda disseminada – pós-infeção por Herpes Virus 6. *Nascer Crescer.* 2013;22:234-7.
5. Tremblay C, Brady MT. Human herpesvirus 6 infection in children: Clinical manifestations; diagnosis; and treatment. UpToDate. [accessed September 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/human-herpesvirus-6-infection-in-children-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>.
6. Glisson CC. Neuromyelitis optica spectrum. UpToDate. [accessed September 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorders>.
7. Ryan MM. Epidemiology, clinical features and diagnosis of Guillain-Barre syndrome in children. UpToDate. [accessed September 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/guillain-barre-syndrome-in-children-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis>.

Doença Celíaca do Adulto - Típica e Atípica: Desafios Diagnósticos

Adult Celiac Disease - Typical and Atypical: Diagnostic Challenges

Beatriz Rodrigues¹, Manuela Bernardo¹, Paula Borralho¹, Alexandra Martins¹, Orlando Nunes¹, Manuel Liberato¹, Manuel Mello e Castro¹

Autor Correspondente: Beatriz Rodrigues [beatriz.rodrigues@jmellosaude.pt]

■ RESUMO

A doença celíaca do adulto apresenta-se mais frequentemente com sintomas extra-intestinais do que com diarreia e má-nutrição. A ferropénia é o sinal revelador mais frequente na doença celíaca atípica. Apresentam-se dois casos, um típico e um atípico. As dificuldades diagnósticas surgem desde o rastreio laboratorial, em que os autoanticorpos podem ser negativos ao longo da doença, e mantêm-se com o desafio de obter um diagnóstico histológico, baseado nas biópsias duodenais. A contribuição recente da vídeo cápsula endoscópica para o diagnóstico das doenças do intestino delgado, forneceu imagens da doença celíaca oculta, reforçando a necessidade de um diagnóstico inequívoco.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Anemia Ferropénica; Doença Celíaca

■ ABSTRACT

Adult celiac disease presents more frequently with extra-intestinal symptoms than with an evocative onset with diarrhea and malnutrition. Iron depletion is the most usual revealing sign. We present two cases, a typical form and an atypical presentation. Diagnostic pitfalls arise with the immunological survey, as the autoantibodies may be negative throughout the disease, and persist with the challenge of capturing the histological diagnosis, pursuing the correct sampling of duodenal biopsies. The recent contribution of video capsule endoscopy for the diagnosis of small bowel diseases brought to light the images of occult celiac disease, supporting the need for an unequivocal diagnosis.

KEYWORDS: Adult; Anemia, Iron-Deficiency; Celiac Disease

1. Centro de Gastrenterologia, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal.

Introdução

A doença celíaca é uma doença crônica do intestino delgado que interfere com a digestão e absorção dos nutrientes devido a resposta imunológica e inflamatória desencadeada pela ingestão de glúten, proteína contida em vários cereais (trigo, centeio, cevada), que contém o péptido imunogénico gliadina, em indivíduo com tendência genética, devido à presença do haplotipo HLA DQ2 e/ou DQ8. A imunoe eliminação de enterócitos contendo gliadina, resulta na perda progressiva das vilosidades intestinais, com atrofia da mucosa difusa ou segmentar do intestino delgado, que é reversível com a dieta sem glúten.¹⁻³

A apresentação clínica pode ser muito variável e, nos adultos, 50-70% dos casos revelam-se por sintomas extra-intestinais; designa-se por *iceberg* da doença celíaca, em que as formas típicas com diarreia crônica e desnutrição constituem a imagem reconhecida da doença.¹⁻⁸ Dentro do espectro sintomático, inclui-se, nos adultos, a doença celíaca atípica, muito mais frequente, com a generalização do uso dos autoanticorpos característicos, usados para rastreio (anti-transglutaminase IgA e anti-endomísio IgA), as formas atípicas passaram a ser reconhecidas como frequentes. No espectro assintomático inclui-se a doença silenciosa com lesão da mucosa e autoanticorpos positivos mas assintomática, e a doença latente, sem evidência morfológica ou histológica de lesão. A associação muito significativa com os haplotipos HLA DQ2 (90-93%) ou DQ8 (7% casos) permite fundamentar a suspeita diagnóstica, por ser condição genética indispensável, ainda que insuficiente (apenas

3-5% vêm a desenvolver doença) e deve conduzir à confirmação histológica definitiva.^{1-4,6,7}

Caso Clínico 1

Doente do sexo feminino, 27 anos, caucasiana, gestora comercial, foi referenciada à consulta de Hematologia em 2015 por ferropénia, aparentemente refratária à terapêutica com ferro oral. Previamente, em agosto 2014, tinha apresentado valores muito diminuídos de ferro sérico, ferritina sérica (4 ng/mL), de ácido fólico (0,8 ng/mL) e vitamina B12 no limite inferior do normal, mas sem anemia (Hb=13,3 g/dL). Tinha sido medicada com Tardyferon-Fol® durante seis meses, mas em março de 2015 mantinha valores baixos de ferritina sérica (5,5 ng/mL) e de ácido fólico (3,49 ng/mL). Após consulta de Hematologia, foi efetuado tratamento com ferro carboximaltose (ferinject®) 500 mg EV em toma única.

Cerca de três meses depois, verificou-se recuperação da ferritina para 44 ng/mL, mantendo valores reduzidos de ácido fólico (2,3 ng/mL) e de vitamina B12 (209 pg/mL) apesar de estar medicada com Folicil® 5 mg/dia e vitamina B12 1f IM mensal. Foi feito rastreio laboratorial da doença celíaca que revelou o anticorpo (ac) anti-transglutaminase IgA, positivo com título superior a 1:128.

Na consulta de Gastreenterologia, em maio de 2015, veio a admitir diarreia crônica há cerca de 4 anos, com 4-6 dejeções/dia de fezes sólidas e pastosas sem sangue, muco ou pus, cólicas abdominais e flatulência. Por sua iniciativa já tinha optado por dieta sem lac-

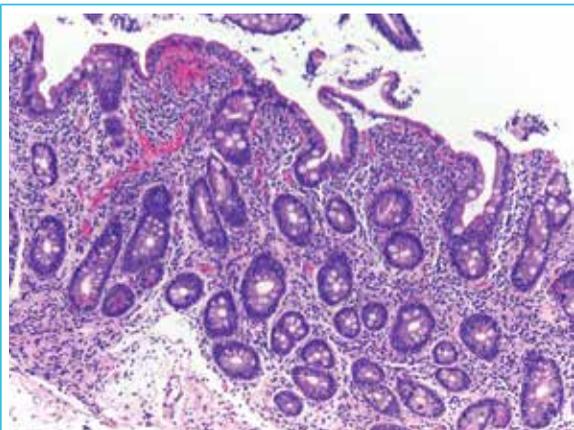


FIGURA 1. Biópsia duodenal (D2) – ligeira atrofia vilositária, hiperplasia das criptas e intenso infiltrado linfocitário – Doença celíaca na classe 3a de Marsh.

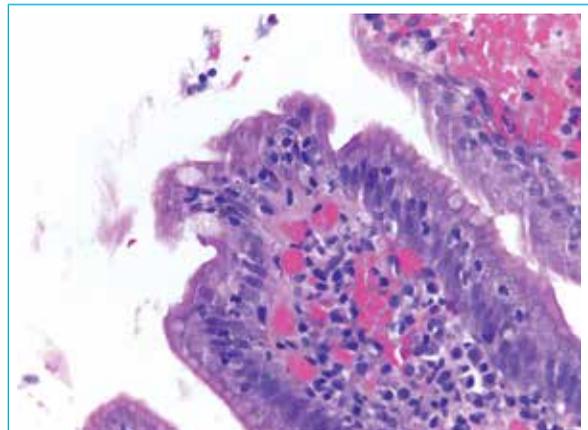


FIGURA 2. Biópsia duodenal (D2) – aumento do número de linfócitos intra-epiteliais, com permeação do epitélio intestinal.

tose, mas sem melhoria. No exame físico, apresentava morfotipo longilíneo com altura = 1,50 m e peso = 43 kg, sem sinais de desnutrição e sem alterações do exame abdominal. Referia amenorreia nos últimos seis meses. As provas hepáticas evidenciavam elevação persistente das transaminases (AST=88 UI/l, ALT=111 UI/l), com exclusão de hepatopatias de etiologia viral, genética ou autoimune de tipo 1 e 2, com ecografia abdominal sem alterações.

Foi pedida endoscopia digestiva alta com biópsias na segunda porção do duodeno (D2) para confirmação histológica, mas a doente decidiu iniciar dieta sem glúten de imediato e deferir o exame. Aos três meses de dieta sem glúten tinha melhoria da diarreia, melhor estado geral e normalização das provas hepáticas. Aos seis meses registou-se a normalização dos valores de ácido fólico (12,2 ng/mL) e vitamina B12 (552 pg/mL). Mantinha ainda ferropênia (ferritina = 26 ng/mL, saturação da transferrina = 15%), pelo que repetiu terapêutica com ferro carboximaltose 500 mg EV.

Em março de 2016 referia remissão completa de sintomas digestivos e normalização espontânea do período menstrual. Foi pedida endoscopia digestiva alta com biópsias de D2, efetuadas em mucosa de morfologia normal, que revelaram aspetos consistentes com doença celíaca na classe 3a de Marsh (Fig.s 1 e 2). A revisão em maio de 2016 confirmou a melhoria do estado geral com aumento de peso de 1 kg ao fim nove meses de dieta sem glúten, ficando planeado repetir biópsias duodenais ao fim de 2-3 anos de dieta, para demonstrar a eventual regeneração da estrutura vilositária da mucosa.

▲ Caso Clínico 2

Doente do sexo masculino, 36 anos, caucasiano, auxiliar administrativo, observado em 2013, referia enfartamento persistente, flatulência e cólicas abdominais nos últimos oito anos, associada a tendência para obstipação. Tinha sido submetido a colonoscopia em 2005 e em 2011 ambas normais, e a endoscopia digestiva alta (EDA) em 2011, que revelou pequena hérnia do hiato esofágico e esofagite de refluxo grau B. Em consulta de Gastreenterologia de 2013 apresentava bom estado geral e de nutrição. Tinha antecedentes de alergia com asma e prurido cutâneo e coxartrose incipiente. Tinha antecedente



FIGURA 3. Cápsula endoscópica – imagem do duodeno com ligeiro apagamento das vilosidades e áreas focais de desnudação da mucosa.



FIGURA 4. Cápsula endoscópica – imagem de atrofia vilositária ligeira em áreas focais, dispersas no duodeno.

familiar de neoplasia do cólon (um tio paterno) e de doença de refluxo gastroesofágico (mãe com estenose péptica do esófago). Em revisão com EDA em 2013, manteve os diagnósticos de esofagite de refluxo e de hérnia do hiato; a colonoscopia com ileoscopia foi normal, mas as biópsias do íleo terminal revelaram características de doença celíaca, estágio 1 de Marsh, com arquitetura vilositária preservada, mas com infiltrado linfocitário CD3+, infiltrando focalmente o epitélio.

A investigação laboratorial revelou ferropénia sem anemia e o perfil de autoanticorpos da doença celíaca foi negativo; o doseamento de imunoglobulinas séricas foi normal. Não foi efetuada pesquisa de HLA DQ2 e DQ8, por ausência de disponibilidade económica.

Apesar da otimização da terapêutica do refluxo gastroesofágico, o doente mantinha flatulência e mal-estar abdominal com sensação de gorgolejo intestinal no ano seguinte. A revisão laboratorial mantinha ferropénia sem anemia (ferro = 33 mcg/dL, ferritina = 7,0 ng/dL), doseamento de ácido fólico e vitamina B12 e restantes parâmetros sem alterações. Foi repetido rastreio de autoanticorpos da doença celíaca que foram negativos. Foi repetida EDA em 2014, constatando-se aparente remissão da esofagite. A morfologia duodenal tinha aspeto normal a as biópsias efetuadas não revelaram alterações, não constituindo critério para excluir doença celíaca.

Em 2015 foi efetuada cápsula endoscópica que revelou aspetos compatíveis com doença celíaca (Figs 3 e 4). Nessa data iniciou dieta sem glúten que tem mantido. Em junho de 2016 regista-se remissão completa dos sintomas intestinais e normalização dos parâmetros de ferro. Mantém dieta sem glúten e tem planeado controlo histológico e cápsula endoscópica após 2-3 anos de dieta, para documentar eventual remissão morfológica e histológica da doença celíaca, e assim estabelecer o diagnóstico definitivo.

Discussão

A anemia ferropénica é a manifestação extra-intestinal mais frequente da doença celíaca (10-15%), sendo refratária à terapêutica com ferro oral; deve ser sempre pedido doseamento do ácido fólico (défice de prevalência inferior) e vitamina B12, o qual só ocorre com extensão da doença ao íleo terminal. A apresentação com alteração das provas hepáticas (elevação das transaminases persistente), corresponde a 9% dos casos de hepatite crónica de etiologia não esclarecida, parecendo associada a títulos elevados do anticorpo anti-transglutaminase.⁵ A repercussão nas funções endócrinas pode levar ao compromisso de fertilidade com amenorreia e/ou abortos de repetição nas mulheres.¹

Os problemas de diagnóstico ocorrem com frequência, sobretudo se o rastreio com autoanticorpos

apresentar resultados intermitentes, marginais ou mesmo persistentemente negativos (6-9% dos casos na população geral; mais frequente no défice de IgA ou na diabetes de tipo 1).^{1,2,4,6} Pela elevada sensibilidade (90-96%) e especificidade (superior a 95%) do anticorpo anti-transglutaminase, e do anticorpo anti-endomísio, observou-se um incremento do diagnóstico da doença, influenciado pela utilização nas formas atípicas do adulto. Na Europa e EUA, atinge 1% (0,7-2%) da população caucasiana, com predomínio do sexo feminino (1,5-3:1), em qualquer grupo etário, mais frequente na 3^a-4^a décadas.^{1,6-8}

Mesmo nas formas atípicas, mantém-se a expressão histológica de atrofia vilositária e hiperplasia das criptas da mucosa do intestino delgado, infiltrado linfoplasmocitário da lâmina própria e aumento do número dos linfócitos intra-epiteliais, tem sido considerada *gold-standard* e deve ser comprovada com biópsias duodenais na endoscopia digestiva alta, em número adequado,⁴⁻⁶ mesmo em mucosa de morfologia normal.^{2,3,6-8} As biópsias do íleo terminal em colonoscopia não são adequadas pelo decréscimo das lesões ao longo do íleo. Têm sido introduzidos recursos técnicos na endoscopia que incrementam a visualização das alterações morfológicas na mucosa duodenal, e permitem orientar a colheita de biópsias.⁶

A vídeo cápsula endoscópica permite a observação de toda a extensão do intestino delgado e está indicada sempre que, no estudo de anemia ferropénica, com endoscopia digestiva alta e colonoscopia total com ileoscopia normais, se pretende investigar a presença de lesão sangrante e/ou doença intestinal com má-absorção.^{8,9} A distribuição da doença celíaca pode não ser contínua, mas ter áreas focais dispersas ao longo do jejuno e íleo, com atrofia vilosa, perda de pregas, pregas finas empilhadas ou em camadas, rede vascular visível, padrão em mosaico (micronodular), mucosa denteada (*scalloping*), fissuras e fendas na mucosa.^{7,10,11} As indicações recomendadas incluem a recusa ou contra-indicação de biópsias duodenais, casos com atrofia vilositária nas biópsias mas com autoanticorpos negativos, situações de suspeita clínica com biópsias duodenais inocentes, a investigação da doença refratária à dieta e o seguimento da recuperação da atrofia vilosa com a dieta prolongada.^{6-10,12}

Em conclusão, a experiência das limitações dos meios complementares nos casos apresentados, bem como

a apresentação insidiosa com ferropénia, constituem exemplos da contribuição válida dos recursos disponíveis para o diagnóstico da doença celíaca.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

▲ Referências

1. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1731-43.
2. Freeman HJ. Pearls and pitfalls in the diagnosis of adult celiac disease. *Can J Gastroenterol*. 2008;22:273-80.
3. Haere P, Hoie O, Schonhardt I, Raki M, Lundin KE. Long-term mucosal recovery and healing in celiac disease is the rule - not the exception. *Scand J Gastroenterol*. 2016;18:1-8.
4. Volta U, Caio G, Boschetti E, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggeri E, et al. Seronegative celiac disease: shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis*. 2016;48:1018-22.
5. Albuquerque A, Rodrigues S, Macedo G. High levels of immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibodies at diagnosis are a predictive factor for celiac hepatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;7:1-5.
6. Akin E, Ersoy O. Capsule endoscopy in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:676073.
7. Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8562-70.
8. Van de Bruaene C, De Looze D, Hindryckx P. Small bowel capsule endoscopy: Where are we after almost 15 years of use? *World J Gastroenterol*. 2015;7:13-36.
9. Roston A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterology Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131:1981-2002.
10. Chang MS, Rubin M, Lewis SK, Green PH. Diagnosing celiac disease by video capsule endoscopy (VCE) when esophagogastroduodenoscopy (EGD) and biopsy is unable to provide a diagnosis: a case series. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:90.
11. Rondonotti E, Spada C, Cave D, Pennazio M, Riccioni ME, De Vitis I, et al. Video capsule enteroscopy in the diagnosis of celiac disease: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1624-31.
12. Cellier C, Green PH, Collin P, Murray J. ICCE consensus for celiac disease. *Endoscopy*. 2005;37:1055-59.

Doença de Crohn: Quando o Intestino Aflora à Pele

Crohn's Disease: When the Gut Reaches the Skin

Dalila Costa^{1,2,3}, Bruno Arroja¹, Carla Rolanda^{1,2,3}, André Oliveira⁴, Hugo Rios⁵, A. Mesquita-Rodrigues⁵, Raquel Gonçalves¹

Autor Correspondente: Dalila Costa [dalila.costa@hospitaldebraga.pt]

RESUMO

A doença de Crohn é uma doença crónica inflamatória que evolui geralmente para um fenótipo estenosante ou penetrante com necessidade de intervenção cirúrgica.

Os autores descrevem o caso clínico de um homem de 29 anos, com diagnóstico de doença de Crohn de carácter penetrante, que desenvolveu 2 fístulas enterocutâneas. Por ausência de resposta à azatioprina e antibioterapia, o doente iniciou infliximab e obteve encerramento completo do trajeto fistuloso. Manteve-se assintomático durante 3 anos, mas após recidiva da fístula enterocutânea optou-se por ressecção cirúrgica.

O tratamento disponível para as fístulas enterocutâneas é limitado e o *timing* cirúrgico requer uma decisão multidisciplinar. Este caso clínico salienta o perfil recidivante e a dificuldade na orientação terapêutica desta entidade.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Doença de Crohn; Fístula Cutânea; Fístula Intestinal

ABSTRACT

Crohn's disease is a chronic inflammatory disorder that usually evolves into a penetrating or fibrostenotic phenotype requiring surgical management.

The authors present a 29-year-old male patient diagnosed with fistulizing Crohn's disease, who developed two enterocutaneous fistula. Due to lack of response to azathioprine and antibiotics, the patient started infliximab and a complete enterocutaneous fistula closure was achieved. The patient remained asymptomatic during 3 years, when enterocutaneous fistula relapsed and surgical resection was needed.

Available treatments for enterocutaneous fistula are limited and the optimal timing for surgery requires a multidisciplinary approach. This case enhances the relapsing profile of this entity and its therapeutic difficulties.

KEYWORDS: Adult; Crohn Disease; Cutaneous Fistula; Intestinal Fistula

1. Serviço de Gastrenterologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 2. Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, Braga, Portugal. 3. Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde/3B's - Laboratório Associado do Governo Português, Braga, Portugal. 4. Serviço de Radiologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 5. Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Introdução

A doença de Crohn (DC) é uma doença crônica inflamatória que pode atingir qualquer região do trato gastrointestinal e se caracteriza pela alternância de períodos de atividade e remissão.¹ Considerando a história natural da doença e o processo patológico subjacente, a maioria dos doentes evolui para um fenótipo estenosante ou penetrante com necessidade de intervenção cirúrgica.²

A doença penetrante é considerada um subtipo agressivo e associa-se a uma maior taxa de recorrência e intervenções urgentes.³ A inflamação transmural que caracteriza a DC predispõe à formação de fístulas, pelo que a sua incidência cumulativa pode atingir os 50%. Classificam-se de acordo com a sua localização e conexão com órgãos contíguos, predominando as fístulas perianais (não classificadas na doença penetrante) e enteroentéricas.²

As fístulas enterocutâneas (FEC) são incomuns e conferem um importante grau de morbidade. O tratamento é limitado e controverso, pelo que requer uma abordagem multidisciplinar. O caso clínico descrito evidencia o perfil recidivante e a dificuldade na orientação terapêutica desta entidade.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 29 anos de idade, com diagnóstico de doença de Crohn estabelecido em 2007, aos 20 anos, com envolvimento ileocecal e de carácter penetrante (A2L3B3, segundo a classificação de Montreal¹). Sem evidência de manifestações extra-intestinais. Iniciou azatioprina (2,5 mg/kg), com melhoria clínica e endoscópica.

Em 2009, após drenagem percutânea de abscesso cecal, desenvolveu duas fístulas enterocutâneas (FEC), localizadas na fossa ilíaca direita (FID), com drenagem contínua. Em adição à azatioprina (2,5 mg/kg), o doente efetuou ciclos periódicos de antibioterapia com metronidazol e ciprofloxacina, quando apresentava drenagem purulenta. Em 2012, por patência dos trajetos fistulosos, optou-se por adicionar um agente anti-TNF (protocolo de indução com infliximab 5 mg/kg às 0, 2 e 6 semanas; posteriormente, manutenção de 8 em 8 semanas), com encerramento completo após 6 meses de tratamento.

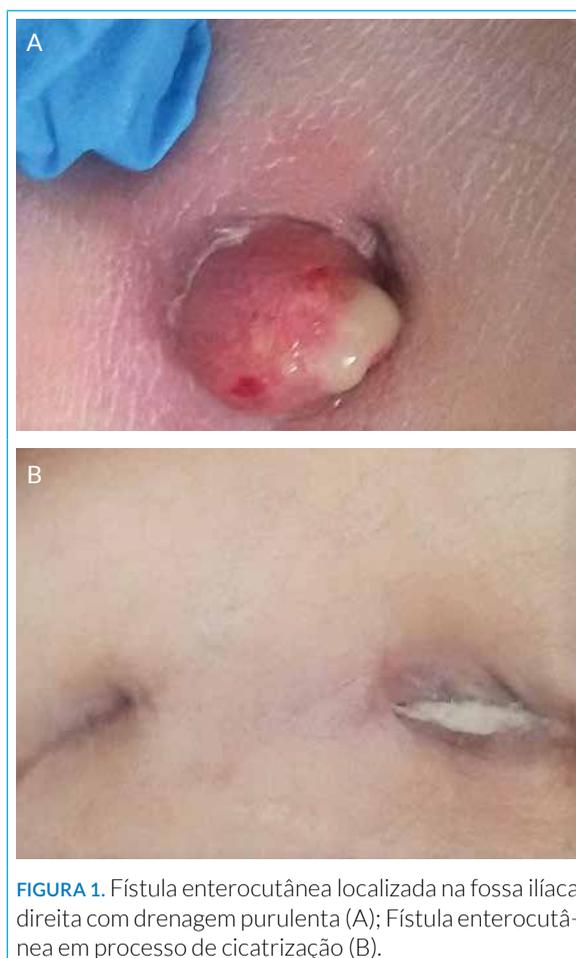


FIGURA 1. Fístula enterocutânea localizada na fossa ilíaca direita com drenagem purulenta (A); Fístula enterocutânea em processo de cicatrização (B).

Desde então, manteve-se clinicamente assintomático até 2015, quando recorreu ao Serviço de Urgência por drenagem purulenta através de FEC com 2 dias de evolução (Fig. 1). Negava febre, dor abdominal, alteração do trânsito intestinal, perdas hemáticas, emagrecimento ou anorexia. Ao exame físico, hemodinamicamente estável, apirético, com drenagem contínua por orifício cutâneo na FID e dor à palpação na região fistulosa. Analiticamente apresentava proteína C-reativa de 132 mg/L e leucocitose de $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ com predomínio neutrofílico, sem outras alterações de relevo.

A tomografia computadorizada abdominal mostrou espessamento do íleo terminal e cecal e abscesso retrocecal com 5 cm de diâmetro máximo, subjacente aos músculos da parede abdominal. Na porção caudal revelou-se um trajeto fistuloso até à superfície cutânea (Fig. 2). Iniciou terapêutica de suporte, pausa alimentar e novo ciclo de antibioterapia com ciprofloxacina e metronidazol, com redução progressiva da drenagem pela FEC. Em reunião multidisciplinar



FIGURA 2. A tomografia computadorizada abdominal mostrou em localização retrocecal uma coleção líquida com paredes espessas e pequenos focos de ar, compatível com abscesso. Encontra-se subjacente aos músculos da parede abdominal e mede aproximadamente 5 cm de diâmetro máximo no plano axial (A); na porção caudal insinua-se um trajeto fistuloso até à superfície cutânea (B).

optou-se por ressecção cirúrgica por laparotomia após resolução do processo infeccioso e otimização do *status* nutricional.

No intra-operatório, observou-se um conglomerado englobando o cego e os últimos 15 cm do íleo aderentes à parede abdominal anterior com FEC. Foi submetido a ressecção ileocecal e curetagem do trajeto fistuloso. A histologia revelou inflamação granulomatosa do segmento ileal associada a extensa fibrose e inflamação ativa da válvula ileocecal com infiltrado polimorfo.

Um ano após a cirurgia, sob protocolo de manutenção de infliximab, o doente mantém-se assintomático, sem alterações analíticas de relevo, anastomose ileo-cólica e restante mucosa cólica sem evidência de doença ativa.

▲ Discussão

Na última década, o desenvolvimento de novos fármacos dirigidos à DC revolucionou o tratamento e a evolução clínica da doença penetrante. Para definir a terapêutica a instituir, é prioritária uma correta classificação da fístula.

A primeira linha de tratamento são os antibióticos, nomeadamente o metronidazol, apesar de ausência de estudos randomizados. A taxa de encerramento de fístulas perianais aproxima-se dos 50%, mas a maioria recidiva 4 meses após suspensão do antibiótico. Na literatura, os imunossuppressores, como a azatioprina, apresentam uma taxa de encerramento

das fístulas perianais equiparável à antibioterapia, mas associada a uma menor taxa de recorrência.⁴ Contudo, a evidência destes fármacos nas FEC é menor, tal como evidenciado no caso clínico descrito.

Os agentes anti-TNF são os responsáveis pela mudança de paradigma no tratamento da doença fistulizante. Um estudo de coorte com infliximab revelou encerramento completo das FEC em 38% dos doentes, com recorrência em metade dos doentes. A falência da terapêutica com anti-TNF relacionou-se com a evidência de múltiplos trajetos e estenose intestinal. Nos doentes submetidos a ressecção cirúrgica, observou-se um atraso na cirurgia de 15,6 meses (7,2 a 36,2 meses) e nenhum dos doentes recidivou.⁵

Considerando que um *timing* cirúrgico precoce se associa a uma maior incidência de complicações e recorrência,³ salienta-se o papel dos biológicos no atraso da intervenção cirúrgica, pela sua capacidade no controlo da atividade da doença e por reverter o processo patológico subjacente à destruição transmural.⁵ A utilização de infliximab no caso descrito permitiu o encerramento completo das FEC durante 3 anos e, na recorrência, garantiu as condições ótimas para a ressecção cirúrgica, minimizando as complicações e a probabilidade de recorrência.

O tratamento disponível para as FEC é limitado e o *timing* cirúrgico requer uma decisão multidisciplinar, sendo necessário uma discussão individual do risco e benefício. Este caso clínico evidencia a dificuldade na orientação terapêutica desta entidade e salienta

a importância de uma relação estreita entre gastroenterologista, radiologista e cirurgião.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4:7-27.
2. Nielsen O, Rogler G, Hahnloser D, Thomsen O. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:92-106.
3. Strong S, Steele S, Boutrous M, Bordineau L, Chun J, Stewart D, et al. Clinical practice guideline for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:1021-36.
4. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:79-85.
5. Amiot A, Setakhr V, Seksik P, Allez M, Treton X, De Vos M et al. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: A Cohort Study from the GETAID. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1443-9.

Doença Ocupacional Inalatória por Exposição a Amido de Milho

Disease Caused by Occupational Inhalation Exposure to Corn Starch

António Bugalho^{1,2,3}, Renato Monteiro⁴, João Alpendre⁵, António Pinto Marques⁶, Ivan Bravio⁶, Paula Borralho⁷, Paula Colarinho⁸, Cepeda Ribeiro¹

Autor Correspondente: António Bugalho [antonio.bugalho@jmellosaude.pt]

■ RESUMO

O pulmão é um órgão suscetível à agressão por partículas e gases nocivos. Apresenta-se o caso clínico de uma doente de 47 anos com exposição laboral a milho que desenvolve uma forma atípica de doença inalatória profissional. A abordagem em equipa multidisciplinar permitiu um rápido diagnóstico e correto seguimento.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Amido; Doenças dos Pulmões; Doenças Ocupacionais; Exposição Ocupacional; Exposição por Inalação

■ ABSTRACT

The lung is an organ that is quite susceptible to particles and noxious gases. We present the case of a 47-year-old female patient, exposed to corn in her workplace, that develops an atypical form of working-related inhalation disease. A multidisciplinary team approach allowed a rapid diagnosis and correct follow-up.

KEYWORDS: Adult; Inhalation Exposure; Lung Diseases; Occupational Diseases; Occupational Exposure; Starch

▲ Introdução

As doenças profissionais do foro respiratório surgem no contexto de inalação de fumos, gases ou partículas (inorgânicas ou orgânicas). A exposição continuada a material mineral, vegetal, de animais ou fungos, entre outros, gera deposição nas vias aéreas, parênquima e interstício pulmonar, conduzindo a inflamação tecidular ou reação de hipersensibilidade.

▲ Caso Clínico

Apresenta-se o caso de doente do sexo feminino, com 47 anos de idade, caucasiana, não fumadora, desenvolvendo a sua atividade profissional durante 12 anos em fábrica de moagem de milho para obtenção de sêmola, *grit* e farinhas. As suas funções passaram por vários setores, englobando o processamento, vigilância da linha de montagem, limpeza dos equi-

1. Serviço de Pneumologia, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. 2. Serviço de Pneumologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 3. NOVA Medical School; Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), Lisboa, Portugal. 4. Serviço de Pneumologia, Hospital CUF Torres Vedras, Torres Vedras, Portugal. 5. Serviço de Imagiologia, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal; Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 6. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. 7. Serviço de Anatomia Patológica, Hospital CUF Descobertas; Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, ESTeSL Lisboa, Portugal. 8. Serviço de Medicina Nuclear, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

pamentos mecânicos, distribuição e embalagem dos produtos. Nunca utilizou qualquer máscara ou dispositivo protetor.

Recorreu inicialmente a consulta de Pneumologia na Clínica CUF Torres Vedras com sintomas de tosse seca persistente e cansaço fácil com dois anos de evolução. Negava toracalgia, pieira, febre, emagrecimento ou outros sintomas constitucionais. O exame objetivo revelou-se normal. Realizou radiografia de tórax pósterio-anterior e perfil esquerdo com visualização de imagem nodular periférica, de limites mal definidos, com cerca de 11 mm, no terço superior do campo pulmonar esquerdo. Foi solicitada tomografia computadorizada (TC) de tórax que revelou a presença de múltiplas imagens nodulares de contorno espiculado. No lobo superior esquerdo existiam duas lesões, a mais expressiva com 13 mm e contornos espiculados (Fig. 1A), a segunda, subpleural, infracentimétrica, ao nível do segmento ápico-posterior. No campo pulmonar direito observaram-se duas lesões nodulares no lobo superior – uma apical de contorno regular com 6 mm e outra espiculada com contacto pleural com 12 mm (Fig. 1B) - e uma com cerca de 20 mm no segmento apical do lobo inferior direito de contornos mal definidos (Fig. 1C). Não existiam adenopatias mediastínicas ou derrame pleural.

A avaliação analítica não evidenciou quaisquer alterações e os marcadores tumorais serológicos CEA, CA 125, CA 19.9, SCC, NSE e cifra 21 foram negativos. Foi submetida a mamografia, ecografia tiroideia e mamária sem alterações.

As provas funcionais respiratórias demonstraram uma mecânica ventilatória normal, encontrando-se o estudo da difusão do monóxido de carbono dentro dos limites da normalidade.

Para esclarecimento etiológico foi avaliada no Hospital CUF Infante Santo, tendo sido efetuada broncoscopia flexível com técnicas acessórias. O lavado broncoalveolar com estudo das subpopulações celulares demonstrou a existência de 50% de linfócitos e 50% de polimorfonucleados. O exame bacteriológico e micobacteriológico (direto e cultural) foram negativos. As biópsias transbrônquicas evidenciaram um infiltrado linfocítico inespecífico.

Perante ausência de diagnóstico definitivo e na tentativa de melhor esclarecimento da natureza das lesões pulmonares foi realizada imagem funcional com

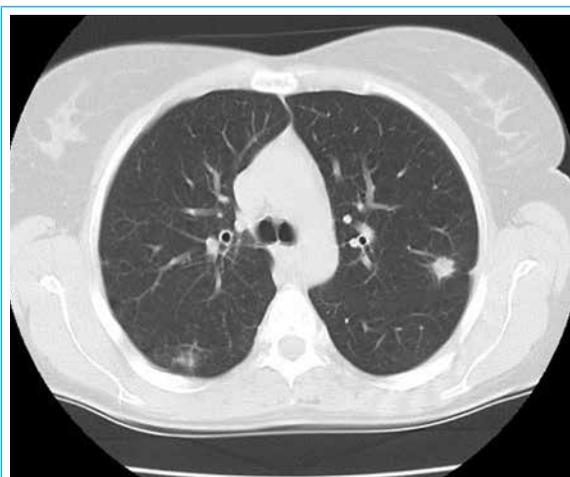


FIGURA 1A. Nódulo espiculado, com 13 mm, com densidade de partes moles, com pequeno foco de broncograma aéreo do segmento ápico-posterior do lobo superior esquerdo e pequena área em vidro despolido no lobo contralateral.

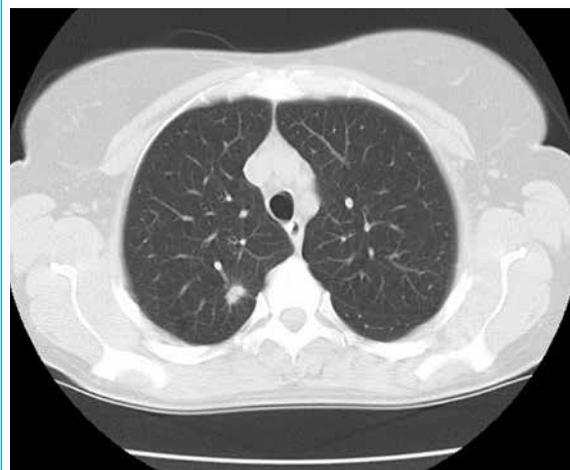


FIGURA 1B. Nódulo espiculado, com 12 mm, com densidade homogénea, de partes moles, do segmento apical do lobo superior direito.



FIGURA 1C. Área grosseiramente nodular, com 20 mm, mal delimitada, com densidade maioritariamente em vidro despolido no segmento superior do lobo inferior direito.

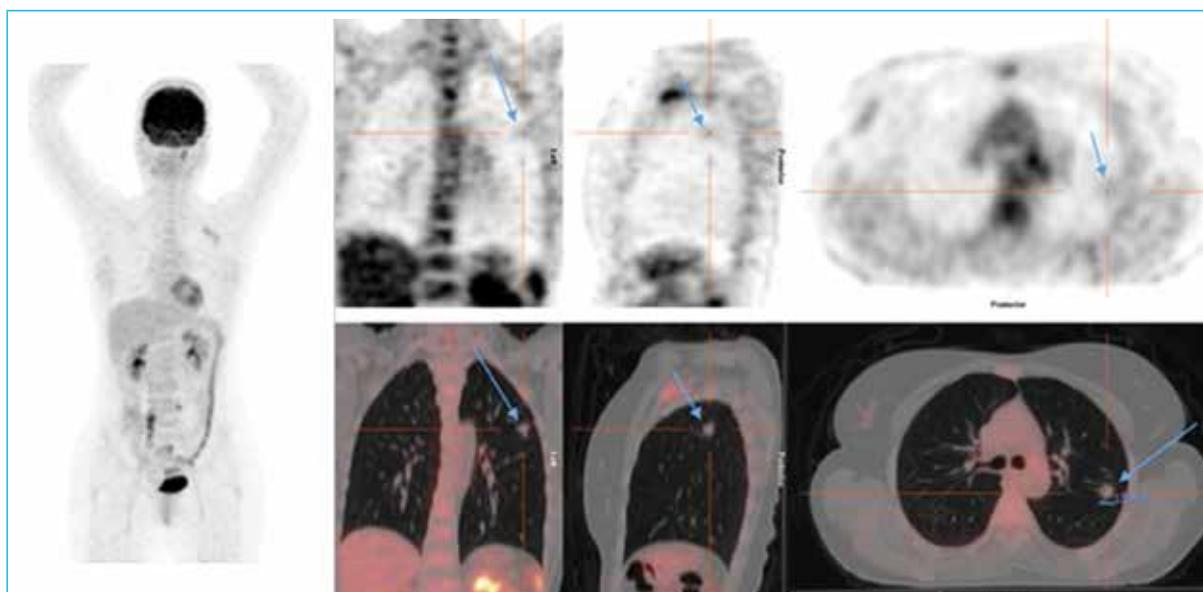


FIGURA 2. Imagem funcional com PET-FDG/TC observando-se no lobo superior do pulmão esquerdo um nódulo pulmonar espiculado, com eixo T de 13 mm, uma ponte pleural, muito ténue retenção de FDG, atingindo valor de SUVmax inicial de 1 e de SUVmax tardio de 1,2, traduzindo um perfil de reduzido metabolismo.

tomografia de emissão de positrões com fluorodeoxiglicose e tomografia computadorizada (PET-FDG/TC) no Hospital CUF Descobertas. Este estudo demonstrou que as várias lesões nodulares pulmonares em estudo, múltiplas e bilaterais, tinham um perfil metabólico similar, com ausência ou muito reduzida fixação pelo FDG, tanto no estudo inicial como na imagem pulmonar tardia (Fig. 2). Verificaram-se, também, ausência de outras lesões hipermetabólicas extra-torácicas.

Embora o perfil de hipometabolismo fosse compatível com uma reduzida probabilidade de etiologia neoplásica, esta não poderia ser excluída com total segurança, pelo que foi realizada biópsia aspirativa transtorácica guiada por TC (Hospital CUF Infante Santo) do nódulo acessível no lobo superior direito (Fig. 3), cujo resultado foi de negatividade para células neoplásicas e presença de infiltrado inflamatório.

Por videotoracoscopia foi submetida a ressecção pulmonar atípica diagnóstica do nódulo localizado no lobo superior esquerdo no Hospital CUF Infante Santo. Na superfície de secção observou-se uma área branca com ponteados castanho de limites irregulares e mal definidos e de consistência firme com 13 x 10 x 8 mm (Fig. 4A). O resultado anatomopatológico demonstrou tratar-se de uma cicatriz fibrótica hialinizada, com deposição de pigmento antracótico, fibrose intersticial e com aspetos acinares dos alvéo-



FIGURA 3. Biópsia aspirativa transtorácica guiada por TC de lesão no lobo superior direito.

los, hiperplasia linfóide e hiperplasia de pneumócitos tipo 2 (Fig. 4B). Identificaram-se, ainda, em alguns alvéolos e no seio do tecido cicatricial, partículas esféricas eosinofílicas, acelulares que coraram com a coloração de PAS, relacionáveis com partículas orgânicas (amido) (Fig. 4C e D).

Concluiu-se o diagnóstico de doença inalatória em relação com a exposição profissional. Veiculou-se a necessidade de comunicação dos resultados à Medicina do Trabalho e autoridades competentes, nomeadamente Centro Nacional de Proteção contra os Riscos Profissionais. Nas consultas de seguimento tem-se verificado estabilidade imagiológica das lesões nodulares remanescentes. Aguarda avaliação em junta médica.

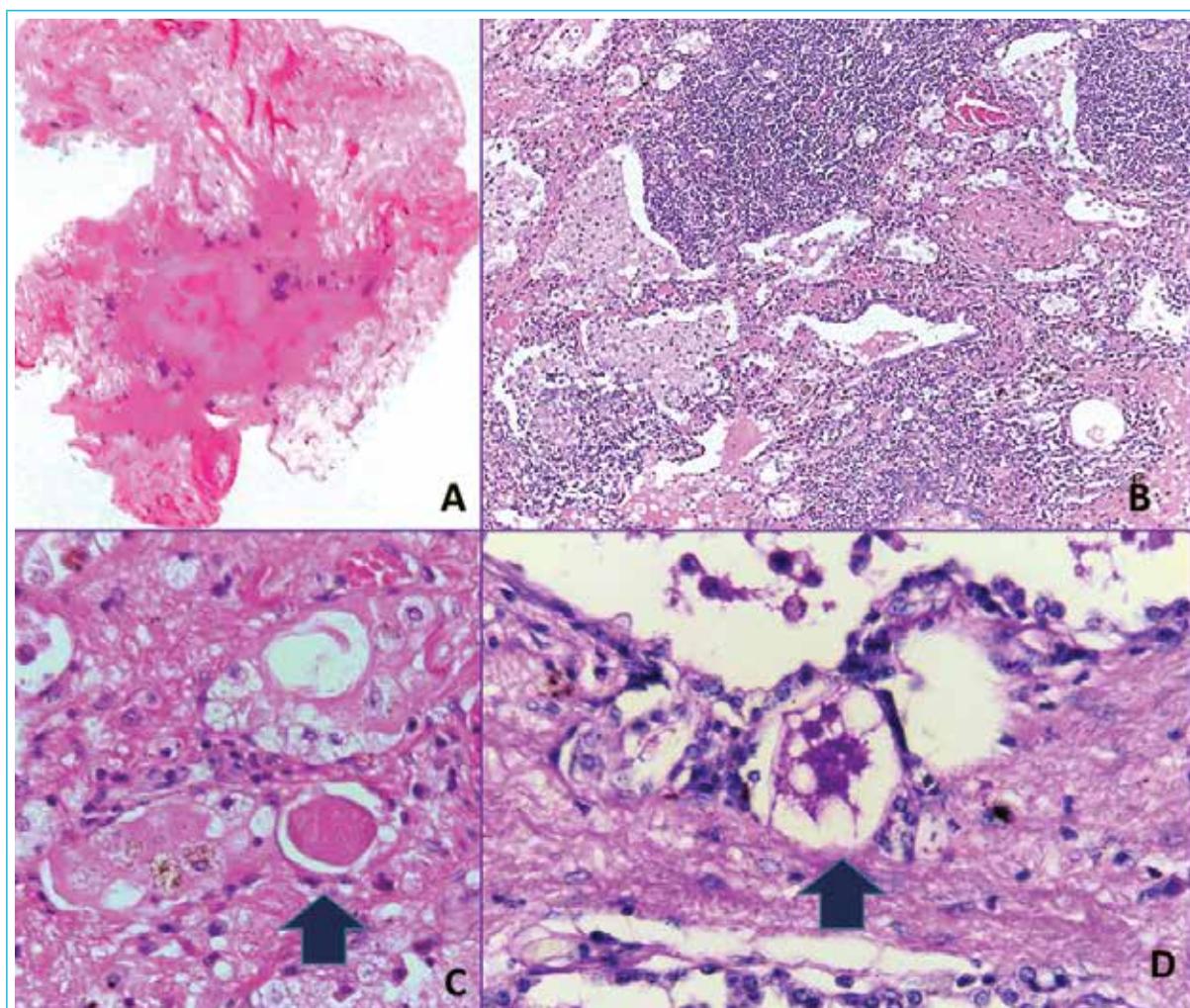


FIGURA 4. Histologia dos nódulos pulmonares: lesão cicatricial fibrótica espiculada (A), com hiperplasia linfoide e hiperplasia de pneumócitos tipo 2 (B). Identificaram-se, em alguns alvéolos e no seio do tecido cicatricial, partículas esféricas eosinofílicas, acelulares (C), que coraram com as colorações de PAS (D), consistentes com partículas orgânicas (amido).

Discussão

A base para o diagnóstico das doenças respiratórias associadas à exposição profissional exige uma história clínica detalhada, com particular relevo para o ambiente laboral, atividades desempenhadas, sinais e sintomas, aspetos radiológicos e outros exames complementares de diagnóstico adequados.¹ A patologia é habitualmente gerada pela inalação de fragmentos e partículas, como no presente caso que se refere a milho processado, podendo os constituintes orgânicos estar associados a componentes inorgânicos (e.g. solo) que atingem e lesam o pulmão distal.² O processo patológico resulta da interação entre as características das substâncias envolvidas com os mecanismos de defesa do aparelho respiratório e com o padrão de exposição, nomeadamente tempo

e concentração. A inalação de baixas concentrações de amido de forma continuada pode contribuir para o aparecimento de sintomas indolentes, enquanto a maciça se reveste de maior gravidade com síndrome de dificuldade respiratória aguda.³

O reconhecimento de uma patologia pulmonar de etiologia profissional, assenta em dois pressupostos básicos: o diagnóstico da doença e o estabelecimento de nexa com o agente causal. A apresentação clínica e imagiológica deste caso é atípica e não se encontra descrita na literatura neste tipo de exposição ocupacional. A sua investigação exigiu a complementaridade de múltiplas especialidades. A exclusão de outras possíveis etiologias e o isolamento no tecido pulmonar de partículas de amido existentes no ambiente ocupacional permitem admitir que a exposi-

ção profissional está na gênese das alterações imagiológicas encontradas na investigação do quadro clínico da doente.

Este caso foi veiculado às entidades competentes face às implicações médico-legais da patologia profissional.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

▲ Referências

1. Kirkhorn SR, Garry VF. Agricultural lung diseases. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 4:705-12.
2. Gripenbäck S, Lundgren L, Eklund A, Lidén C, Skare L, Tornling G, Grunewald J. Wheat flour exposure results in recruitment of inflammatory cells in the lungs of healthy individuals. *Am J Ind Med.* 2003;44:75-82.
3. Stromps JP, Demir E, Pallua N. High-pressure cornstarch inhalation - a rare but life-threatening occupational injury. *Inhal Toxicol.* 2010;22:767-9.

Drepanocitose e Gravidez: A Propósito de um Caso Clínico

Sickle Cell Disease and Pregnancy: Concerning a Case Report

Carla Baleiras¹, Eugénia Chaveiro¹, Susana Sarzedas¹, Mafalda Lucas²,
Augusta Borges¹, Paulo Gomes³, Jorge Lima¹

Autor Correspondente: Carla Baleiras [carla.baleiras@jmellosaude.pt]

■ RESUMO

A drepanocitose é uma hemoglobinopatia hereditária de baixa prevalência na Europa, mas que tem vindo a aumentar, devido aos fluxos migratórios.

Na gravidez, está associada a um aumento da morbimortalidade materna e fetal, apesar dos avanços da medicina e dos cuidados neonatais. A consulta pré-concepcional e o seguimento destas doentes por uma equipa multidisciplinar é fundamental para que ocorra um bom desfecho materno-fetal.

Os autores descrevem um caso clínico de uma grávida de 40 anos, com drepanocitose e demonstram como uma cuidadosa vigilância pré-natal, intraparto e pós-parto pode melhorar o prognóstico destas grávidas.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Anemia Falciforme; Complicações Hematológicas na Gravidez; Gravidez; Parto Obstétrico

■ ABSTRACT

Sickle cell disease is an inherited hemoglobinopathy, with low prevalence in Europe, which has increased owing to migration. In spite of medicine and neonatal care advances, sickle cell disease during pregnancy is associated with an overall increase in maternal and fetal morbidity and mortality. Preconceptional counseling and follow-up of these patients by a multidisciplinary team is essential for a good maternal and fetal outcome.

The authors describe a clinical case of a 40-year-old pregnant woman with sickle cell disease and show how to improve these patients' prognosis through an active management of prenatal, intrapartum and postpartum periods.

KEYWORDS: Adult; Anemia, Sickle Cell; Delivery, Obstetric; Pregnancy; Pregnancy Complications, Hematologic

1. Unidade de Alto Risco Obstétrico, Centro da Mulher, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 2. Unidade de Neonatologia, Centro da Criança e do Adolescente, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 3. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

Introdução

A drepanocitose ou doença das células falciformes e as suas variantes são anomalias genéticas que condicionam a presença de uma forma mutante de hemoglobina (hemoglobina S).¹ A hemoglobina (Hb) S (eritrócitos em forma de foice: “*sickle-shaped*”) torna os eritrócitos mais rígidos, sobretudo em presença de baixa tensão de oxigénio, ocasionando a adesão destas células ao endotélio vascular e a sua destruição prematura pelo sistema reticuloendotelial.²

A drepanocitose é uma doença presente sobretudo na raça negra, com as suas origens na África subsariana e Médio Oriente, tendo menor frequência no Mediterrâneo Oriental, Índia, América Central e do Sul.^{3,4} Em determinadas áreas da África subsariana, o traço falciforme (forma heterozigótica) varia entre 10 e 45% da população.⁵ No entanto, devido aos movimentos migratórios, existem cada vez mais casos na Europa e na América do Norte.

Trata-se de uma doença autossómica recessiva, descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick. A sua forma mais comum é a doença homozigótica (Hb SS), sendo também a causa de maior morbimortalidade.⁶ As alterações circulatórias ocasionadas por esta anemia hemolítica, vão desde lesões de órgãos por micro enfartes a crises vaso-oclusivas dolorosas e infeções graves.⁷⁻¹⁰

As adaptações fisiológicas que ocorrem na gravidez vão sobrecarregar ainda mais os órgãos com lesões crónicas secundárias a esta anemia, aumentando a taxa de complicações.^{2,7,9} Apesar dos recentes avanços na medicina materno-fetal e na neonatologia, a gravidez nestas pacientes continua a constituir um desafio para os profissionais de saúde desta área e a ser responsável por maiores complicações clínicas e obstétricas, comparativamente à população geral.² O pequeno número de casos descritos em Portugal dificulta a uniformização de procedimentos, pelo que a discussão deste caso é importante para se estabelecerem orientações clínicas.

Caso Clínico

Paciente de 40 anos, melanodérmica, jurista, natural e residente em Luanda, com um aborto espontâneo do 1º trimestre nos seus antecedentes obstétricos. Recorre à consulta de Alto Risco Obstétrico do Hos-

pital CUF Descobertas (HCD) pelas 29 semanas de gestação.

Nos seus antecedentes pessoais, destaca-se: drepanocitose na forma homozigótica, diagnosticada aos 9 meses de idade, colecistectomia laparoscópica por litíase vesicular e amigdalites de repetição. Fez uma transfusão de concentrado eritrocitário (CE) aos 2 anos, tratamento com hidroxiureia durante 3 anos e teve 5 internamentos por crises vaso-oclusivas (dores lombares e nos membros superiores).

Nos antecedentes familiares há a referir: ambos os pais com traço falciforme, irmão com Hb SS, pai com hipertensão arterial e outro irmão com diabetes *mel-litus*.

Na primeira consulta apresentava edema no membro inferior esquerdo (provável sequela de flebotrombose durante o voo Luanda-Lisboa efetuado uma semana antes). A gravidez tinha sido vigiada em Luanda, sem complicações até à data, e encontrava-se medicada com ácido fólico 5 mg/d. Em colaboração com a consulta de Medicina Interna, foi medicada com enoxaparina 40 mg/d, ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/d, iodo 200 µg/d, cálcio 600 mg/d e 400 UI vitamina D/d. Foram pedidos exames analíticos, ecografia obstétrica e ecocardiografia materna.

Na consulta das 31 semanas, devido ao agravamento da anemia e da hemólise (Tabela 1: exames laboratoriais das 30 semanas) relativamente aos exames efetuados em Luanda, foi medicada com complexo de vitamina B, 20 mg/d ferro oral, 10 mg/d ácido fólico. Foi solicitada avaliação em consulta de Hematologia.

As restantes análises de rotina da gravidez encontravam-se dentro dos valores de referência.

Na avaliação ecográfica realizada pelas 29 e 32 semanas, salientava-se feto com boa vitalidade, biometria no P50, sem anomalias aparentes, boa perfusão cerebroplacentar, sem evidência de anemia e com líquido amniótico normal.

Do ponto de vista clínico, pelas 32 semanas, a grávida referia apenas cansaço fácil.

Após discussão de grupo, programou-se parto para as 34 semanas, após maturação pulmonar fetal e suspensão de AAS às 33 semanas.

Pelas 33 semanas e 2 dias, foi internada por crise dolorosa, sobretudo ao nível dos membros superio-

TABELA 1. Evolução dos exames laboratoriais com a idade gestacional em ambulatório.

Exames laboratoriais	30 semanas	32 semanas
Hemoglobina	7,4 g/dL	7,9 g/dL
Hematócrito	21,4%	23%
Leucócitos	13 700 U/L	16 100 U/L
Neutrófilos %	69%	69,4%
Hb S/ Hb F	91,6%/5,4%	-
Hb A/ Hb A2	0%/3%	-
Vitamina B12	189 pg/mL	-
Ferritina	94,9 ng/mL	-
AST/ ALT (U/L)	54/12	43/11
Fosf. alcalina (U/L)	122	118
Bilirrubina T/D/I	6,2/1,16/5,04 mg/dL	5,4/ 1,16/4,24 mg/dL
25- OH vit. D	12,4 ng/mL	-
Urocultura	negativa	-
Ex. exsudado vaginal	<i>Gardnerella</i> vag. + <i>Candida albicans</i>	-

res, região lombar e cefaleias, tendo sido medicada com analgésicos (paracetamol, metamizol magnésio, morfina), ácido fólico, enoxaparina 40 mg/d, oxigénio e hidratação endovenosa. Fez 2 U CE em dias alternados (33 s e 2 d e 33 s e 4 d).

No 4º dia de internamento, às 33 semanas e 5 dias de gestação, ocorreu um agravamento do quadro clínico, com queixas de peso torácico e sensação de falta de ar, tendo sido solicitada avaliação pela Medicina Interna. Ao exame objetivo, apresentava TA=140/99 mmHg, sem alterações da auscultação pulmonar e sem edemas periféricos. Fez-se gasimetria arterial: $pO_2=72$ mmHg, $pCO_2=36$ mmHg, $SatO_2=95\%$, $pH=7,42$. Das análises, destacava-se elevação dos D-dímeros (Tabela 2).

Decide-se cesariana sob anestesia locorregional, às 33 semanas e 6 dias, por suspeita de tromboembolismo pulmonar. A cesariana decorreu sem complicações, com extração de nado vivo do sexo masculino, em apresentação pélvica, com 2315 g, índice de Apgar de 9/10. O recém-nascido (RN) foi transferido para a Unidade de Cuidados Especiais ao RN (UCERN), onde permaneceu 15 dias. Esteve 2 dias com ventilação não invasiva por taquipneia transitória e o restante período, aguardando autonomia alimentar. Teve alta, sem complicações.

Após o parto, foi transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP), onde perma-

neceu durante 3 dias. Registou-se uma melhoria do quadro clínico, com necessidade de transfusão de 1 U CE no 1º dia de puerpério. No 2º dia, apresentou dor ao nível da cicatriz de Pfannenstiel, constatando-se a existência de hematoma supra-aponevrótico da parede. Foi submetida a drenagem do referido hematoma, com revisão da hemostase. Manteve enoxaparina em dose profilática e AAS. Permaneceu em ventilação espontânea, com necessidade de aporte de 1 a 2 litros de oxigénio/minuto. Fez cinesioterapia respiratória por tosse produtiva, sem parâmetros clínicos/laboratoriais de infeção (Tabela 2). A radiografia do tórax revelou discreto derrame bilateral, sem infiltrados pulmonares.

Os parâmetros vitais mantiveram-se estáveis, tendo sido transferida para a enfermaria ao 3º dia de puerpério. Por apresentar melhoria clínica e analítica, teve alta ao 4º dia de puerpério, com indicação para fazer penso em dias alternados e retirar pontos ao 10º dia. Por manter drenagem de líquido sero-hemático ao nível da sutura, parou AAS ao 15º dia. Manteve-se medicada com enoxaparina, cálcio, vitamina D e ácido fólico e iniciou anticonceção com desogestrel oral ao 21º dia após o parto.

Das análises efetuadas na 6ª semana do puerpério, destacava-se melhoria de todos os parâmetros laboratoriais (hemoglobina = 8,5), com aumento da bilirrubinemia total, à custa da bilirrubinemia indireta.

TABELA 2. Evolução dos exames laboratoriais (lab.) durante o internamento.

Exames lab.	33 s + 2d	33 s + 4d	33 s + 5d	1º d	2º d	3º d	4º d
Hemoglobina (g/dL)	7,4	7,3	8,3	6,6	7,6	7,7	8,1
Hematócrito %	20,5	20,6	23,8	18,8	21,4	22,4	23,6
Leucócitos (U/L)	20 600	24 000	17 400	20 100	20 300	18 400	21 300
Neutrófilos %	8	79	68	70	68	65,9	69
Plaquetas X10 ³	404	343	330	260	302	310	363
Prot. C-r. (mg/dL)	-	0,1	2,96	1,65	2,67	3,14	3,3
AST/ALT (U/L)	49/15	38/11	53/21	66/22	71/29	87/27	66/22
Fosf. alcalina (U/L)	131	108		109	92	97	109
Bilirrubina T/D/I	5,8/1,1/4,6	3,1/0,92/2,18		2,6/1,07/1,5	2/0,75/1,25	1,4/0,5/0,87	1,6/0,5/1,08
LDH (U/L)	527	468	516	472	493	643	633
TP/ aPTT (seg)	10,45/27,32	10/26		10,2/30,6	9,7/33,65	11,65/24,6	9,5/31,6
Fibrinogénio (g/L)	-	518		-	-	-	-
D-dímero (ng/mL)	-	-	7340	-	-	-	-
Na/K/Cl (mmol/L)	133/3,9/103	136/4/111	137/3,9/105	138/3,8/106	137/4,4/106	140/4,5/107	137/4,4/106
Creatininemia (mg/dL)	0,5	-	0,6	0,6	0,49	0,56	0,69
CK total (U/L)			26	105	108	110	65
Procalcitonina (ng/mL)	-	-	-	0,22	0,23	-	0,21
Urocultura	negativa	-	-	negativa	-	-	-

Efetuiu também ecocardiografia que revelou regurgitação mitral mínima, com restante avaliação normal.

Ao 3º mês após o parto, encontrava-se clinicamente bem, amamentando o filho, que registava uma boa evolução estatoponderal.

Discussão

As complicações da drepanocitose são mais frequentes na gravidez e, por outro lado, esta doença predispõe a uma maior incidência de complicações maternas e fetais. A idade mais avançada da grávida e/ou forma grave de doença prévia à gravidez agravam o prognóstico destas gestantes. Os problemas maternos incluem o agravamento de doenças prévias (por exemplo renais ou pulmonares) ou complicações agudas, como crises vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda, tromboembolismo pulmonar.⁷⁻⁹ As complicações hipertensivas, maior taxa de cesarianas, hemorragias pós-parto, e complicações da ferida operatória também são mais frequentes nestas doentes.¹⁰ O risco de mortalidade materna é 6 vezes superior ao dos controlos.¹¹ Em relação às complicações fetais, devido a hipoxia fetal crónica, verifica-se uma maior incidência de aborto espontâneo, restrição de crescimento intrauterino, sofrimento fetal, morte fetal e parto pré-termo.^{2,11,12}

A administração de heparina de baixo peso molecular e de AAS em doses profiláticas, o rastreio e o tratamento agressivo da infeção e da desidratação são elementos fundamentais para reduzir a morbimortalidade materno-fetal. Para evitar as complicações fetais descritas acima, é imprescindível haver uma rigorosa vigilância do bem-estar fetal, com ecografias mensais a partir das 28 semanas e CTG semanal, a partir das 32 semanas.

A maturação pulmonar fetal e a antecipação do parto (a partir das 34 semanas) permitiram melhorar o prognóstico materno e neonatal. O benefício de prolongar a gestação até às 37-38 semanas, como defendem alguns autores,¹³ não teve justificação no caso descrito, em comparação com o risco de tromboembolismo materno e de hipoxia fetal.

A atuação da equipa de alto risco obstétrico não termina com o parto, pelo que é fundamental uma boa vigilância durante o puerpério precoce, no sentido de detetar e corrigir complicações hemorrágicas, trombóticas e/ou infecciosas, tão frequentes nestas doentes. As complicações da ferida operatória são comuns, pelo que se torna necessário a vigilância e tratamento de eventuais hematomas ou infeção. Deve incentivar-se a deambulação e mobilização precoces, o uso preventivo de heparina durante todo

o puerpério, assim como a amamentação, com aporte hídrico suficiente.

A contraceção nestas doentes deve fazer-se à base de progestativos, quer na sua forma oral, quer intrauterina.¹⁴

Salienta-se a importância de uma consulta pré-concepcional para avaliar eventuais lesões de órgãos, a nível cardiopulmonar, renal, hepático ou da retina. Procede-se também a aconselhamento genético, atualização das vacinas e revisão da medicação.¹⁵ A investigação do estado de portador do progenitor (no caso descrito, o parceiro não era portador), é importante para se poder oferecer diagnóstico pré-natal da doença na sua forma homozigótica.⁴ Esta doente apareceu na consulta já numa fase avançada da sua gravidez, o que impossibilitou uma avaliação precoce do seu estado clínico.

O caso clínico descrito exemplifica a necessidade de uma perfeita coordenação entre os elementos de uma equipa multidisciplinar constituída por obstetras, internistas, hematologistas, anestesistas, neonatologistas e enfermeiros.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Steinberg MH. Overview of Sickle Cell Anemia Pathophysiology. In: Costa FF, Conran N, editors. Sickle Cell Anemia. From Basic Science to Clinical Practice. Geneva: Spring; 2016. p. 49-73.
2. Silva-Pinto AC, de Oliveira Domingues LS, Brunetta DM, De Santis GC, de Lucena Angulo I, Covas DT. Sickle cell disease and pregnancy: analysis of 34 patients followed at the Regional Blood Center of Ribeirão Preto, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014;36:329-33.
3. Stuart MJ, Nage RL. Sickle cell disease. *Lancet.* 2004;364:1343-60.
4. Weatherall D, Akinyanju O, Fucharoen S, Olivieri N, Musgrove P. Inherited disorders of haemoglobin. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleye G, Claeson M, Evans DB, et al, editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries.* 2nd ed. Washington: Oxford University Press; 2006. p. 663-80.
5. Adewoyin AS. A review for physician education in Nigeria (Sub-Saharan Africa). *Anemia.* 2015:1-21.
6. Serjeant GR. One hundred years of sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2010;151:425-9.
7. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:125 e121-5.
8. Barfield WD, Barradas DT, Manning SE, Kotelchuck M, Shapiro-Mendoza CK. Sickle cell disease and pregnancy outcomes: women of African descent. *Am J Prev Med.* 2010;38:S542-9.
9. Alayed N, Kezouh A, Oddy L, Abenhaim HA. Sickle cell disease and pregnancy outcomes: population-based study on 8.8 million births. *J Perinat Med.* 2014;42:487-92.
10. Boulet SL, Okoroh EM, Azonobi I, Grant A, Hooper WC. Sickle Cell Disease in Pregnancy: Maternal Complications in a Medicaid-Enrolled Population. *Matern Child Health J.* 2013;17:200-7.
11. Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT, Webster L, Howard J, Doyle P, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2015;125:3316-25.
12. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 2004;103:1278-85.
13. Powars DR, Sandhu M, Niland-Weiss J, Johnson C, Bruce S, Manning PR. Pregnancy in sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 1986;67:217-28.
14. Legardy JK, Curtis KM. Progestogen-only contraceptive use among women with sickle cell anemia: a systematic review. *Contraception.* 2006;73:195-204.
15. ACOG Committee on Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 78: hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;109:229-37.

Flare Inaugural de Lúpus Eritematoso Sistémico na Gravidez: Um Desafio Terapêutico

Flare of Systemic Lupus Erythematosus in Pregnancy: A Therapeutic Challenge

Joana Igreja¹, Bárbara Ribeiro¹, Luís Braga¹, Raquel Vaz², Maria João Rocha², José Redondo Costa³, Teresa Ramos¹, Carla Monteiro¹, Isabel Reis¹

Autor Correspondente: Joana Igreja [joana.igreja@hospitaldebraga.pt]

RESUMO

O lúpus eritematoso sistémico é uma doença autoimune sistémica que afeta principalmente mulheres em idade reprodutiva.

Apresenta-se o caso de uma primigesta de 33 anos de idade que, pelas 19 semanas e 2 dias, foi internada por quadro de lesão renal aguda. A investigação etiológica apontou para um diagnóstico provável de nefrite lúpica, sendo proposta a realização de biópsia renal. Apesar da terapêutica com corticoide e hidroxiquina, exibiu agravamento clínico e analítico. Após confirmação histológica (nefrite lúpica classe IV com elevada atividade), foi decidida multidisciplinarmente a instituição de ciclofosfamida. Apresentou evolução favorável da função renal e marcadores serológicos de lúpus eritematoso sistémico mas desenvolveu alterações sugestivas de pré-eclâmpsia sobreposta. Ecograficamente, apresentava restrição de crescimento fetal grave, derrame pericárdico, intestino dilatado e alterações fluxométricas. Pelas 23 semanas e 5 dias, o casal optou por interromper a gravidez.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Complicações na Gravidez; Gravidez; Lúpus Eritematoso Sistémico

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a systemic autoimmune disease that mainly affects women of reproductive age. We report the case of a 33-year-old primigravid woman that was hospitalized for acute renal injury at 19 weeks and 3 days of gestation. The etiological investigation pointed to lupus nephritis, and so renal biopsy was proposed. Despite treatment with corticosteroids and hydroxychloroquine, she exhibited clinical and analytical worsening. After histological confirmation (lupus nephritis class IV with high activity), it was decided to initiate cyclophosphamide by multidisciplinary consensus. There was a favorable evolution of renal function and serological markers but abnormalities suggestive of superimposed preeclampsia emerged. Echographically, it showed severe fetal growth restriction, pericardial effusion, dilated bowel and fluxometric changes. By 23 weeks and 5 days, the couple decided to terminate pregnancy.

KEYWORDS: Adult; Lupus Erythematosus, Systemic; Pregnancy; Pregnancy Complications

1. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 2. Serviço de Nefrologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 3. Serviço de Reumatologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica que afeta principalmente mulheres em idade reprodutiva. É uma doença crônica que se caracteriza por envolvimento multiorgânico, lesões inflamatórias da pele, articulações, membranas serosas, rim e sistema nervoso central e pela sua associação com títulos elevados de autoanticorpos. O seu curso clínico consiste habitualmente em episódios de *flare* seguidos por períodos variáveis de remissão.¹

O caso apresentado ilustra uma forma incomum de apresentação de LES – um *flare* inaugural na gravidez com envolvimento orgânico severo.

Apesar da gravidez, em contexto de LES, ter atualmente um desfecho favorável na maioria dos casos, a presença de doença ativa e o envolvimento de órgãos *major* pode afetar negativamente o prognóstico gestacional.² Adicionalmente, a pré-eclâmpsia, a restrição de crescimento fetal e o parto pré-termo são complicações estabelecidas deste tipo de gestação. A nefrite lúpica ativa no momento da concepção constituiu o maior fator de risco para a ocorrência de *flare* e mau desfecho obstétrico.¹

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma primigesta de 33 anos de idade, de raça caucasiana, ex-fumadora, normoponderal e sem antecedentes patológicos conhecidos.

A gestação em análise foi planeada e desejada, tendo sido complicada por 2 episódios de hemorragia vaginal no 2.º trimestre, interpretados no contexto de placenta de inserção baixa. Segundo a informação registada no boletim de saúde de grávida, as tiras-teste de urina realizadas nas consultas de rotina revelavam proteinúria e hematúria desde o início da gestação.

Às 19 semanas e 2 dias foi encaminhada pelos Cuidados de Saúde Primários ao Serviço de Urgência de Obstetrícia do Hospital de Braga por hematúria macroscópica com uma semana de evolução, associada a ligeira elevação tensional e alterações analíticas (anemia e alteração da função renal). A sua medicação habitual consistia apenas em suplementação vitamínica pré-natal, negando o uso recente de anti-inflamatórios não esteroides. A grávida negou história de infeções do trato urinário, litíase renal, hipertensão arterial, edemas, doença renal prévia conhecida

e história familiar de doença renal. Referiu episódio de *rash*/púrpura há 4 anos que resolveu sem qualquer terapêutica dirigida. Descreveu ainda quadro de poliartralgias de características inflamatórias, simétricas e aditivas ao nível das mãos, punhos, pés e joelhos, associado a edema articular, há 1 ano, e que melhoraram progressivamente após instituição de terapêutica com corticoide (deflazacorte), não tendo ocorrido recidiva.

À observação, encontrava-se assintomática, com bom estado geral, hipertensão arterial ligeira (150/90 mmHg), auscultação cardiopulmonar normal, sem edema periférico e sem *rash*, púrpura ou livedo. Foi excluída hemorragia de causa obstétrica e apresentava sinais ecográficos de bem-estar fetal. Analiticamente, como achados mais significativos, apresentava anemia normocítica normocrômica (hemoglobina 8,3 g/dL), alterações discretas no perfil hepático (AST 47 U/L; ALT 79 U/L; FA 230 U/L), elevação significativa da creatinina (2,2 mg/dL) e ureia (125 mg/dL) séricas, redução das proteínas séricas totais (6,0 g/dL) e hipoalbuminemia (2,2 g/dL). A análise sumária de urina demonstrava proteinúria (150 mg/dL) e hematúria (>50 eritrócitos/CGA). A ecografia reno-vesical evidenciou rins de normais dimensões e ecogenicidade, sem hidronefrose ou lesões expansivas.

Após observação por Nefrologia foi decidido internamento para vigilância, hidratação e investigação etiológica do quadro de lesão renal aguda.

O estudo imunológico realizado revelou positividade para anticorpos antinucleares (ANA) com um título de 1/320 e padrão mosqueado, consumo de C3 e C4, positividade para anticorpos anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína 1, prova de Coombs direta negativa e anticorpos anti-dsDNA e anticoagulante lúpico negativos. Relativamente aos anticorpos anti-antígeno nuclear extraível (ENA), apresentava negatividade para anticorpos anti-músculo liso (anti-Sm) e positividade para anticorpos anti-proteína ribonuclear (anti-RNP). O restante estudo foi negativo (ANCA negativos, marcadores víricos negativos e imunoglobulinas normais). O estudo de gases de sangue arterial revelou acidose metabólica. Apresentava proteinúria de 1,9 g/24 horas e dismorfia eritrocitária no sedimento urinário.

Realizou ecografia seletiva na Unidade de Medicina Fetal e Diagnóstico Pré-natal (UMFDPN) às 20 semanas de gestação que evidenciou restrição de cres-

cimento fetal (percentil 5), sem anomalias morfológicas aparentes e com volume de líquido amniótico (LA) normal.

Após análise e interpretação destes resultados por Nefrologia e Reumatologia, e perante o quadro de glomerulonefrite aguda (lesão renal aguda, hematuria macroscópica e proteinúria), associado a marcadores serológicos de lúpus positivos, admitiu-se como diagnóstico mais provável o de nefrite lúpica. Foi discutido com a paciente a gravidade da patologia em causa e suas implicações no prognóstico materno e fetal, em particular tendo em conta a idade gestacional ainda precoce.

Foi decidida a instituição de terapêutica corticoide com pulsos endovenosos de metilprednisolona (1 g) por 3 dias, seguidos de prednisolona oral (60 mg/dia). Realizou biópsia renal, sem intercorrências, às 20 semanas e 1 dia de gestação, após discussão com a gestante dos riscos de hemorragia associados ao procedimento.

Apesar da corticoterapia instituída, manteve agravamento da função renal (creatininemia 3,2 mg/dL), proteinúria na faixa nefrótica (4,9 g/dia) e hipoalbuminemia grave (1,4 g/dL). Clinicamente, mantinha hematuria macroscópica, apresentava níveis tensionais normais e manifestava agravamento dos edemas periféricos. Necessitou de transfusão de 1 U de glóbulos vermelhos e, entretanto, foi acrescentada à terapêutica hidroxicloroquina 400 mg/dia e suplementação com colecalciferol.

Após conhecimento do resultado anatomopatológico preliminar da biópsia renal (12 glomérulos, 2 deles com crescentes, proliferação endocapilar extensa e infiltrado intersticial), foi convocada uma reunião multidisciplinar para discussão da conduta terapêutica a adotar, com a presença de elementos das especialidades de Obstetrícia, Nefrologia e Reumatologia. Após análise sumária do estado materno e fetal e perante o quadro de nefrite lúpica grave (classe IV com elevada atividade), com riscos maternos e fetais importantes (lesão renal materna irreversível, morte fetal e morte materna), decidiu-se instituir terapêutica com ciclofosfamida. Apesar de se tratar de um fármaco contraindicado na gravidez, o grupo considerou que existia necessidade de terapêutica urgente e que os benefícios da terapêutica suplantavam os riscos maternos e fetais associados.

Iniciou terapêutica com ciclofosfamida endovenosa 500 mg (esquema "eurolupus") às 21 semanas de gestação.

Foi realizada uma reavaliação ecográfica às 21 semanas e 6 dias na qual se mantinha a restrição do crescimento fetal (RCF), com volume de LA normal, fluxometria da artéria umbilical normal e fluxometria da artéria uterina esquerda ligeiramente alterada (IP-2,27, com incisura).

Verificou-se uma evolução favorável da função renal e dos marcadores serológicos de LES após o início da terapêutica com ciclofosfamida mas, entretanto, desenvolveu um quadro de anemia hemolítica microangiopática (com necessidade de suporte transfusional), trombocitopenia e agravamento do perfil tensional.

A situação clínica foi novamente avaliada em reunião multidisciplinar, uma vez que a discrepância entre a evolução favorável do quadro renal (creatinina sérica 1,3 mg/dL) e a dificuldade progressiva no controlo tensional, mesmo com otimização terapêutica, associada a anemia hemolítica e trombocitopenia grave sugeria uma possível pré-eclâmpsia sobreposta. A grávida foi informada dos riscos maternos associados a esta complicação e do prognóstico fetal reservado, tendo em conta a pré-viabilidade, a RCF e os efeitos teratogénicos da ciclofosfamida. Decidiu-se manter vigilância clínica e analítica por mais 3 dias e realização de ecografia seletiva para reavaliação fetal.

A ecografia realizada às 23 semanas e 5 dias revelou um feto com RCF grave, derrame pericárdico e intestino dilatado, apresentando alterações da fluxometria da artéria umbilical (IR no percentil 95) e incisura bilateral na fluxometria das artérias uterinas. Analiticamente, documentou-se novo agravamento da anemia (Hb 6,8 g/dL) e da trombocitopenia (59 000/UL). Perante estes achados ecográficos e após nova discussão sobre a situação clínica materna e o prognóstico reservado do caso, o casal optou por interromper a gravidez. Após parecer favorável da Comissão Técnica de Certificação da Interrupção Médica da Gravidez, iniciou protocolo de esvaziamento uterino (não realizado feticídio por se tratar de feto com biometrias compatíveis com uma idade gestacional de 19 semanas e por trombocitopenia materna). Expulsou feto morto do sexo masculino. Foi realizada curetagem uterina por retenção de placenta.

O período puerperal decorreu dentro da normalidade, com normalização tensional e melhoria analítica. Teve alta ao 6.º dia, tendo sido orientada para as consultas de Nefrologia, Reumatologia, Apoio Psicológico e Revisão Puerperal. Nesta última foi instituída contraceção eficaz através de sistema intrauterino com levonorgestrel 20 µg/dia (Mirena®).

▲ Discussão

O estado gravídico é caracterizado por uma modulação hormonal do sistema imune materno por forma a que este se torne tolerante aos antígenos fetais de origem paterna. Uma das mais importantes modificações é a alteração de uma resposta Th1, mediada por células, para uma resposta Th2, mediada por anticorpos (polarização Th2), que parece ser devida a concentrações supra-fisiológicas de estrogénios. Esta polarização Th2 explica o facto de o LES poder agravar-se durante a gravidez.^{1,3}

Estas considerações teóricas parecem ser suportadas por observações clínicas de que mulheres grávidas com LES se encontram sob maior risco de ocorrência de *flare*, apesar das implicações destas alterações imunológicas na incidência e severidade do LES não ser ainda totalmente compreendida.³

Neste caso, a ausência de diagnóstico prévio à gravidez impossibilitou o planeamento da mesma para um *timing* de baixo risco, descrito na literatura como um período de remissão da doença de pelo menos 6 meses anteriores à concepção. Desta forma, são conseguidas baixas taxas de ocorrência de *flares* da doença e morbimortalidade fetal e materna mínimas.¹⁻³

Os *flares* de LES na gravidez são habitualmente pouco graves, sendo mais frequente o envolvimento da pele, rim, sangue e articulações.^{1,2} A nefrite lúpica na gravidez representa um desafio clínico importante, quer relativamente ao diagnóstico quer em relação à abordagem terapêutica.³

O diagnóstico de *flare* na gravidez pode ser particularmente difícil, uma vez que os seus sintomas podem ser confundidos com as alterações fisiológicas da gravidez, como a dor articular, cefaleias, astenia, dispneia e alterações cutâneas.^{1,2} No entanto, a apresentação de hematúria macroscópica e deterioração da função renal nesta doente, orientou a investigação etiológica para patologias com atingimento glomerular.

A decisão de fazer biópsia renal durante a gravidez também não é linear. Além da dificuldade técnica que o útero gravídico pode condicionar, existem riscos hemorrágicos que não sendo superiores aos da população não grávida, tem no entanto consequências de maior gravidade em termos de saúde materna e fetal.³ Apesar do diagnóstico estar praticamente estabelecido, tendo em conta a clínica e os marcadores serológicos de lúpus positivos, tornava-se ainda

assim importante a realização da biópsia para estratificar a nefrite lúpica e compreender o grau de atividade e cronicidade renais – fatores com impacto no prognóstico e na decisão de maior ou menor agressividade terapêutica.

A abordagem terapêutica representou o maior desafio deste caso, por um lado porque não há evidência suficiente na literatura sobre a direção a seguir e porque a presença de um quadro de nefrite lúpica grave (classe IV com elevada atividade) exigia uma intervenção farmacológica agressiva, com o intuito de prevenir complicações maternas graves e potencialmente fatais, mas com óbvias implicações em termos de prognóstico fetal.

A instalação do quadro numa fase gestacional ainda precoce foi um fator determinante para o mau desfecho obstétrico.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

▲ Referências

1. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8:439-53.
2. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27:435-47.
3. Stanhope TJ, White WM, Moder KG, Smyth A, Garovic VD. Obstetric nephrology: lupus and lupus nephritis in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:2089-99.

Hidropsia Fetal Secundária a Taquicardia Supraventricular: Relato de Caso

Fetal Hydrops Secondary to Supraventricular Tachycardia: Case Report

Joana Cunha de Oliveira¹, Albina Silva¹, Carla Sá¹, Eduarda Abreu¹, Liliana Pinheiro¹, Miguel Costa¹, Clara Machado¹, Nicole Silva², Hercília Guimarães², Ana Teixeira³, Helena Pinto³, António Vieira³, Graça Sousa¹, Almerinda Pereira¹

Autor Correspondente: Joana Cunha de Oliveira [joana.cunha.oliveira@hospitaldebraga.pt]

■ RESUMO

A hidropsia fetal define-se como a presença de edema com derrame em pelo menos um espaço corporal ou derrame em dois ou mais espaços corporais.

Relata-se o caso de uma recém-nascida com diagnóstico pré-natal de hidropsia fetal, sem etiologia conhecida. Descreve-se a abordagem diagnóstica e terapêutica de uma recém-nascida de 32 semanas com hidropsia fetal não imune devido a provável taquicardia supraventricular. Apesar da gravidade e mau prognóstico, presentes desde o início, e das complicações apresentadas durante a evolução, houve resposta satisfatória à terapêutica efetuada.

Assim, a hidropsia fetal não imune, apesar de rara, impõe um conhecimento aprofundado para possibilitar uma avaliação cuidadosa dos recém-nascidos hidróticos, e dependendo da causa da hidropsia, haver uma intervenção precoce que possa diminuir a mortalidade perinatal.

PALAVRAS-CHAVE: Hidropsia Fetal; Recém-Nascido; Taquicardia Supraventricular

■ ABSTRACT

The fetal hydrops is defined as the presence of edema accompanied by effusion in at least one body compartment or in two or more body compartments.

We report the case of a newborn, with prenatal diagnosis of fetal hydrops with unknown etiology. We describe the diagnosis and treatment of a newborn with 32 weeks with non-immune fetal hydrops due to supraventricular tachycardia. Despite the severity and poor prognosis, that were presents since the beginning, and the complications presented during evolution, there was good response to therapeutic approach.

Thus, non-immune fetal hydrops, although rare, requires an in-depth knowledge to allow a careful assessment of newborns with fetal hydrops, and depending on the cause, an early intervention that can reduce perinatal mortality.

KEYWORDS: Hydrops Fetalis; Infant, Newborn; Tachycardia, Supraventricular

1. Serviço de Pediatria do Hospital de Braga, Braga, Portugal. 2. Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Centro Hospitalar de S. João, Porto, Portugal. 3. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de S. João, Porto, Portugal.

Introdução

A hidropsia fetal (HF) pode considerar-se uma manifestação pré-terminal e requer intervenção urgente. A HF é um termo que descreve duas ou mais coleções de líquidos anormais (ascite, derrame pleural, pericárdio (>2 mm)) ou uma coleção de líquido anormal e anasarca (edema generalizado na pele e tecido subcutâneo com espessura >5 mm, particularmente no tórax e couro cabeludo).^{1,3}

A HF não imune (HFNI) refere-se, especificamente, aos casos não relacionados à alo-imunização Rh.^{2,4} Como consequência do uso generalizado da imunoglobulina Rh(D), a HFNI é, atualmente, responsável por mais de 90% dos casos de hidropsia, com a prevalência de 1 em 1500 a 3800 gestações, conforme as séries.^{1,4}

As etiologias mais comuns são cardiovasculares (responsáveis por 20% dos casos), cromossomopatias, distúrbios hematológicos, infecções congénitas, patologia placentária, tumores fetais, causas metabólicas.^{1,2,4} As alterações cardíacas são a principal causa, sendo as arritmias cardíacas as mais frequentes, e dentro destas, a taquicardia supraventricular (TSV). A taquicardia provoca a perda de contração cardíaca efetiva, causando diminuição do enchimento diastólico e rápida elevação da pressão venosa com consequente insuficiência cardíaca e hidropsia por extravasamento de líquido para o espaço extracelular.³

A sobrevivência neonatal é frequentemente menor que 50%.^{1,2}

Caso Clínico

Recém-nascido (RN) do sexo feminino, filha de pais jovens, não consanguíneos. Mãe com psoríase, sem hábitos tabágicos, sem história de contacto com doenças infetocontagiosas ou sinais/sintomas de infeção durante a gravidez. Grupo sanguíneo materno A Rh negativo. Foi medicada com imunoglobulina anti-D às 28 semanas. Antecedentes familiares irrelevantes. Segunda gestação (primeiro filho com 6 anos, saudável), vigiada, com serologias maternas sem alterações: toxoplasmose imune, rubéola imune, VDRL para sífilis não reativo, AgHBs e anti-VIH negativos. As ecografias realizadas no 1º e 2º trimestre não descreviam alterações. No 3º trimestre a ecografia mostrou polihidrâmnios, derrame pleu-

ral, ascite e edema subcutâneo. Fez amniocentese, o cariótipo fetal foi 46 XX e a reação em cadeia da polimerase (PCR) para infeções TORCH (toxoplasmose, sífilis, varicela-zóster, parvovírus B19, rubéola, citomegalovírus (CMV) e herpes) foram negativas. Durante a consulta de Cardiologia Fetal apresentava ritmo sinusal com frequência cardíaca normal. A ecografia cardíaca não mostrou malformações estruturais, apresentava insuficiência mitral e tricúspide ligeira e função ventricular conservada.

Mãe admitida às 32 semanas para maturação pulmonar fetal. Fez cesariana às 32 semanas e 4 dias, por rotura de bolsa amniótica e agravamento da hidropsia. O exame anatomopatológico da placenta revelou peso superior ao percentil 90 para a idade gestacional e edema vilositário focal.

Índice de Apgar de 5/8/8 e peso 2285 g. Apresentava edema generalizado (mais acentuado na cabeça, região cervical, tórax e genitais) e fácies peculiar. Entubação endotraqueal com melhoria da ventilação e oxigenação. Instabilidade hemodinâmica com necessidade de suporte inotrópico.

No estudo analítico inicial realizado, apresentava acidose metabólica, glicose 42 mg/dL, Hb 17,2 g/dL, albumina de 1,7 g/dL e proteína C-reativa 7,7 mg/L. A radiografia torácica mostrou derrame pleural moderado bilateral e a ecografia abdominal revelou ascite de grande volume com aumento da espessura e hiperecogenicidade da parede abdominal, sem organomegalias. Realizada toracocentese e paracentese. Fez pneumotórax hipertensivo com necessidade de dreno torácico. O ecocardiograma excluiu derrame pericárdico e mostrou um forâmen oval patente, um canal arterial moderado e uma comunicação interventricular mesosseptal restritiva. A ecografia transfontanelar não revelou alterações. A ecografia renopélvica mostrou alterações da diferenciação corticomedular sem dilatação pielocalicial.

Em D1 apresentou episódios de TSV, com frequências cardíacas na ordem dos 300 batimentos/minuto, com necessidade de manobras vagais e adenosina. Iniciou propanolol e por episódios de TSV muito frequentes, com duração de cerca de uma hora, foi associada flecainida. Um dos episódios com necessidade de perfusão de amiodarona. Sem TSV desde D38.



FIGURA 1. Recém-nascida com anasarca (D16 de vida).

Desenvolveu insuficiência renal progressiva com oligoanúria, sem resposta ao tratamento (várias perfusões de albumina e furosemida). Em D16 apresentou agravamento da anasarca (Fig. 1), sendo transferida para o Hospital de S. João por necessidade de diálise peritoneal, que suspendeu após 12 horas por recuperação da diurese. Posterior normalização da função renal, ocorrendo regressão progressiva do edema generalizado, até completa resolução.

Por apresentar canal arterial hemodinamicamente significativo, fez ciclo de ibuprofeno, sem encerramento do canal, pelo que realizou encerramento cirúrgico.

Ecografia transfontanelar em D16 mostrou edema cerebral generalizado, com subsequente resolução constatada em ressonância magnética cranioencefálica. Esteve sob monitorização com eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG), tendo-se verificado alterações no traçado compatível com crises, fez dose de impregnação com fenobarbital e não repetiu crises.

Constatada colestase desde D5, tendo iniciado ácido ursodesoxicólico e vitamina K. Nutrição paren-

térica prolongada, com alimentação entérica desde D23 de vida.

Em ventilação espontânea desde D28 de vida.

Diagnóstico de hipotireoidismo em D33, tendo iniciado levotiroxina. Cartão de Guthrie efetuado no 3º dia de vida com hormona estimulante da tiroide (TSH) normal. A ecografia tiroideia não mostrou alterações.

Fez três transfusões de glóbulos vermelhos por anemia.

Na investigação efetuada: teste de Coombs indireto negativo, grupo de sangue A Rh positivo; pesquisa de vírus herpes *simplex* I e II no sangue e CMV no sangue e urina negativos; doseamento de alfa-1-antitripsina normal; biopsia de pele para estudo de doenças dos lisossomas negativa; estudo cromossômico em *microarray* negativo.

Avaliação oftalmológica normal.

A RN teve alta com 1 mês e 23 dias de vida, medicada com os antiarrítmicos propanolol e flecainida, levotiroxina e suplementos vitamínicos.

Com quatro meses e meio de vida, peso e compri-

mento no percentil inferior a três, corrigido. Apresenta ligeira hipotonia axial (fraco controlo cefálico), sem outras alterações perceptíveis do desenvolvimento psicomotor. Não apresenta *shunts* intracardíacos no ecocardiograma. Seguida em consultas multidisciplinares. Sem novos episódios de TSV.

▲ Discussão

O desafio diagnóstico da HF é estabelecer a etiologia e o tratamento apropriado.

Foi decidida cesariana urgente, já que, em fetos gravemente hidrópicos, após maturação pulmonar fetal com corticoide, a interrupção da gestação deve ser ponderada, para realizar tratamento pós-natal.⁵

Foi afastada a hipótese de HFI pelo teste de Coombs indireto e procedeu-se a um estudo aprofundado tendo em vista excluir outra causa da HF que não a TSV. Foi essencial, também, excluir as causas genéticas por *microarray*.

Confirmou-se o diagnóstico de HF por TSV.

De realçar, que o hipotiroidismo constatado foi provavelmente secundário à amiodarona que realizou num dos episódios de TSV.

Apesar dos avanços na medicina, novas tecnologias, técnicas invasivas e fármacos, a elevada taxa de morbidade e mortalidade permanece.⁴ Assim, o diagnóstico pré-natal precoce é de extrema importância, e apesar de neste caso não ter sido possível determinar a causa anteparto, permitiu antecipar os problemas e tomar decisões clínicas de acordo com o prognóstico esperado num RN com HF. Nos casos com diagnóstico pré-natal de TSV fetal é possível fazer terapêutica transplacentar com digoxina ou sotalol, com normalização da frequência cardíaca fetal e redução da HF em poucos dias, na maioria dos casos.⁵⁻⁷ No caso descrito, não foi possível realizar tratamento pré-natal por não ter apresentado nenhum episódio de TSV na consulta de Cardiologia Fetal que permitisse fazer o diagnóstico. Pensa-se, portanto, que a causa de HF foi decorrente de eventos de TSV, com resposta ventricular rápida, de curta duração.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

▲ Referências

1. Speer ME. Postnatal care of hydrops fetalis. UpToDate. [accessed August 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/postnatal-care-of-hydrops-fetalis>.
2. Désilets V, Audibert F, Wilson R, Brock JÁ, Carroll J, Cartier L, et al. Investigation and Management of Non-immune Fetal Hydrops. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35:e1-e14.
3. Silva IS, Almeida MC, Cruz A, Nordeste A, Mimoso G, Mesquita J, et al. Management of fetal tachycardia: a 15-year experience. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2008;2:106-10.
4. Cáliz MJ, Neves J, Pinto R, João A, Torres J, Mateus M et al. Hidropsia fetal. Patologia do passado, presente e... futuro? Estudo retrospectivo. *Nascer Crescer.* 2009;18.
5. Atasaral T, Vurall B, Osmana M, Dilber E, Bozkaya H. Fetal supraventricular tachycardia with and without non immune hydrops. *Internet J Gynecol Obstet.* 2008;11.
6. Yam MC, Leung TY, Lau TK, Sung RY. A fetus with Hydropic Change Secondary to Fetal Supraventricular Tachycardia. *HK J Paediatr.* 2003;8:130-2.
7. Killen SS, Fish FA. Fetal and Neonatal Arrhythmias. *Am Acad Ped NeoReviews.* 2008;9:e242-52.

Hipovisão como Sintoma Inicial de Adenocarcinoma Pulmonar

Low Visual Acuity as Initial Symptom of Lung Adenocarcinoma

Andreia Soares¹, Ana Luísa Vieira², Nuno Franqueira¹, Lara Queirós¹, Beatriz Fernandes², João Cunha²

Autor Correspondente: Andreia Soares [andreiafilipa.soares@hospitaldebraga.pt]

RESUMO

As metástases coroideias são um diagnóstico importante em Oftalmologia, por poderem constituir a primeira manifestação de outras neoplasias.

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, 61 anos, fumador, que recorreu ao Serviço de Urgência por hipovisão do olho esquerdo, com três semanas de evolução. Apresentava melhor acuidade visual corrigida de 2/10. A fundoscopia evidenciou lesão subretiniana temporal à fóvea. A ecografia demonstrou espessamento coroideu e a angiografia revelou lesão hipofluorescente. A tomografia de coerência ótica evidenciou descolamento de retina associado a lesão coroideia. Solicitou-se tomografia computadorizada toracoabdominal, que evidenciou lesão pulmonar suspeita de neoplasia, confirmada com biópsia aspirativa. Foi proposto para radioterapia e quimioterapia.

A avaliação rigorosa oftalmológica permite identificar estas metástases, sendo fundamental para uma orientação atempada.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Descolamento da Retina; Neoplasias da Coroide; Neoplasias do Pulmão; Perturbações da Visão; Tomografia Computorizada; Tomografia de Coerência Ótica; Tomografia por Emissão de Positrões

ABSTRACT

Choroidal metastasis is an important ophthalmological diagnosis, as they can be the first sign of a primary cancer. The authors describe a case report of a 61-year-old male patient, smoker, who presented to the hospital with loss of vision of his left eye. The best corrected visual acuity was 2/10. The funduscopy revealed a temporal subretinal lesion. The ecography demonstrated an increased choroidal thickness and the angiography an hypofluorescent lesion. The optical coherence tomography showed a retinal detachment, associated with a choroidal lesion. Thoraco-abdominal computed tomography evidenced a pulmonary lesion, confirmed with aspirative biopsy. He was submitted to radiotherapy and chemotherapy.

The correct ophthalmological evaluation is important to detect these metastasis and to give an orientation to the patient.

KEYWORDS: Adult; Choroid Neoplasms; Lung Neoplasms; Positron-Emission Tomography; Retinal Detachment; Tomography, Optical Coherence; Tomography, X-Ray Computed; Vision Disorders

1. Serviço de Oftalmologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 2. Serviço de Pneumologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Introdução

A metástase coroideia é a neoplasia maligna intraocular mais comum. Os tumores primários que mais metastizam para a coróide localizam-se na mama e no pulmão, sendo habitualmente já conhecidos aquando do diagnóstico da metástase uveal.¹⁻⁴

Kreusel *et al* estimaram que a coróide é o sexto local mais comum de metástase pulmonar. A neoplasia pulmonar está associada a metastização ocular em cerca de 0,2 a 7% dos doentes. Em 1993, Eliassi-Rad reportou que das 149 000 mortes por neoplasia pulmonar, 9 089 tinham metástases oculares.⁵

As metástases coroideias podem ser assintomáticas ou podem dar origem a fotópsias, miodesópsias e hipovisão, que estão associadas à presença de uma massa intraocular e descolamento exsudativo associado.⁶

Frequentemente, as metástases coroideias são bilaterais e multifocais, localizando-se preferencialmente no polo posterior.⁷ Consistem em lesões placoides, de tonalidade amarelada ou pálida e estão associadas a descolamento exsudativo. A angiografia fluoresceí-

nica, a ecografia e a tomografia corênea ótica (OCT) permitem confirmar esta lesão, e ajudam a excluir a hipótese de melanoma.⁶ O diagnóstico diferencial inclui todos os outros tumores intraoculares, nomeadamente o melanoma amelanótico. As metástases coroideias estão associadas a mau prognóstico.⁴

Os doentes devem ser investigados com radiografia pulmonar e ecografia mamária/mamografia para exclusão de lesões no pulmão e mama, sendo que a tomografia computadorizada (TC) toracoabdominal e a tomografia por emissão de positrões (PET-CT) poderão permitir a identificação do tumor primário.⁴

Neste caso clínico descrevemos as principais características de uma metástase coroideia secundária a tumor primário pulmonar.

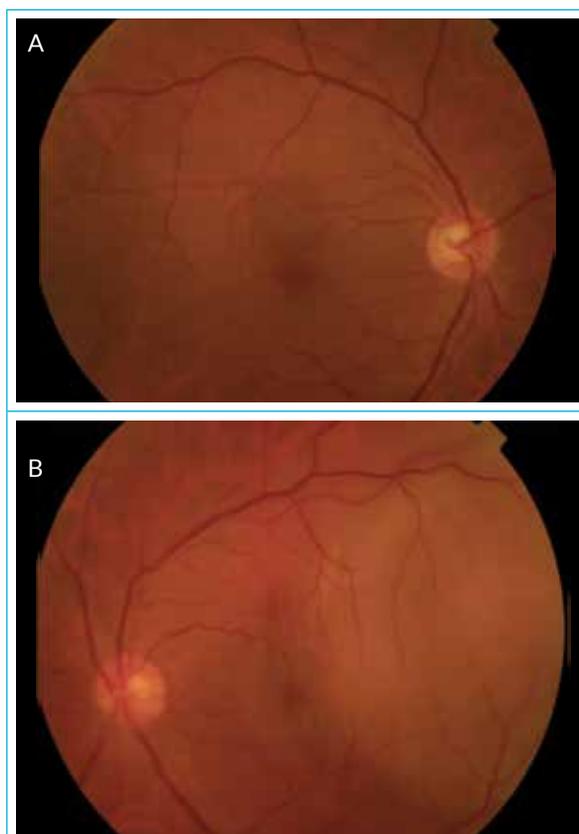


FIGURA 1. Retinografia:
A - OD Normal; **B** - Lesão elevada da coróide, amarelada, temporal à fóvea OE.

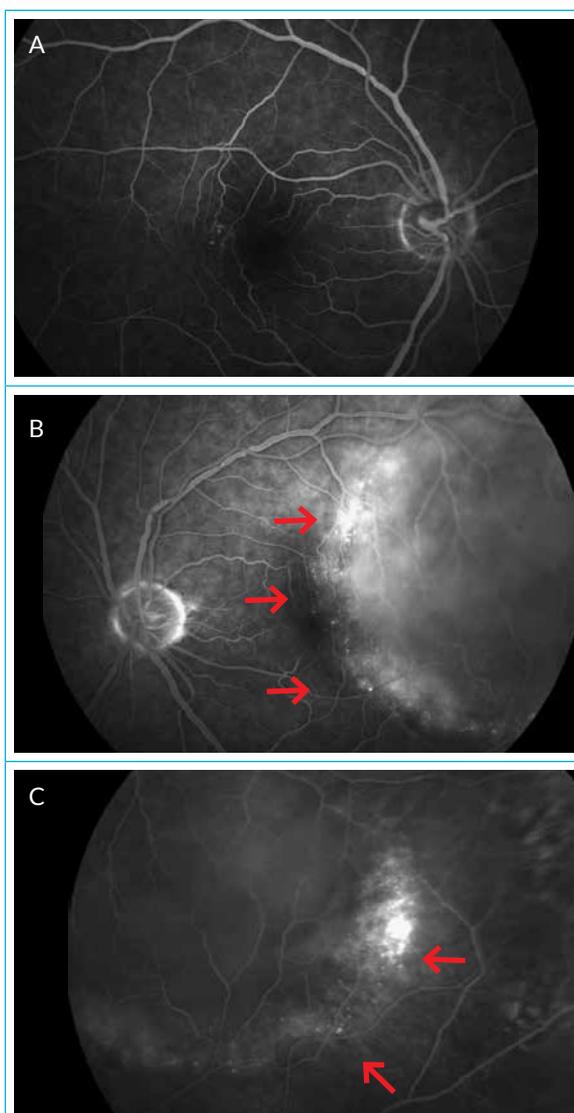


FIGURA 2. Angiografia fluoresceínica:
A - Normal OD; **B** e **C** - Lesão hipofluorescente, com ponteados hiperfluorescentes OE.

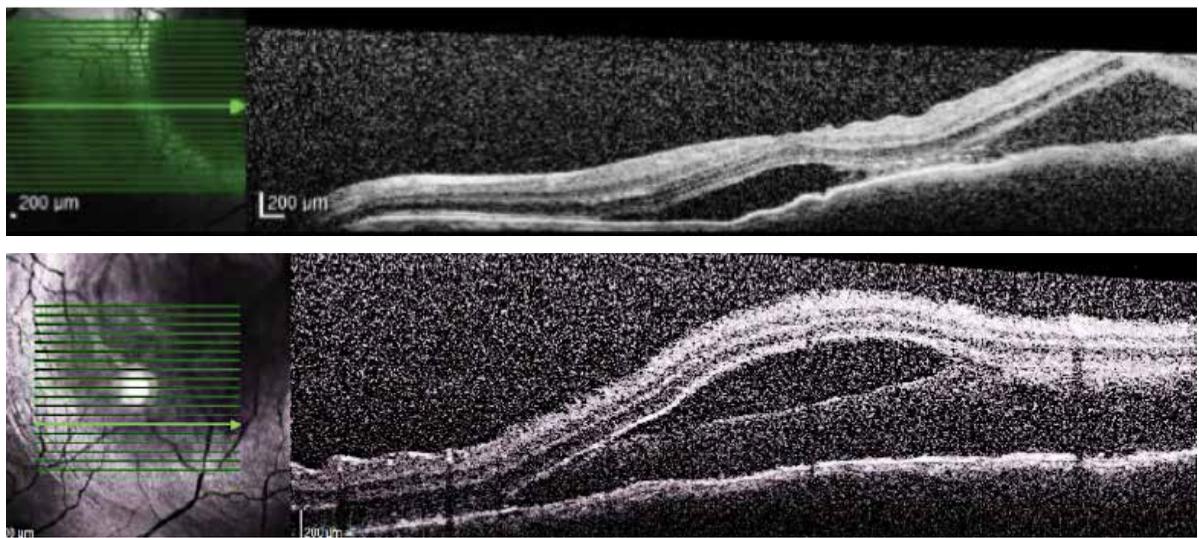


FIGURA 3. OCT Spectralis - Descolamento neurosensorial da retina do OE, com líquido sub-retiniano, com lesão da coróide subjacente.

▲ Caso Clínico

Doente do sexo masculino com 61 anos, autônomo, trabalhador na construção civil, fumador de cerca de 50 unidades-maço/ano, com antecedentes de hipertensão arterial controlada com medicação, recorreu ao Serviço de Urgência por diminuição da acuidade visual no olho esquerdo (OE) com 3 semanas de evolução.

Ao exame oftalmológico apresentava melhor acuidade visual corrigida de 8/10 no olho direito e 2/10 no OE. À biomicroscopia não apresentava alterações relevantes e a fundoscopia evidenciou lesão subretiniana amarelada temporal à fóvea, com líquido subretiniano (Fig. 1). A ecografia demonstrou espessamento coróideu e a angiografia revelou lesão hipofluorescente, sem dupla circulação (Fig. 2). O OCT evidenciou descolamento de retina associado a lesão coróideia de contorno irregular (Fig. 3). O doente não apresentava sintomatologia sistêmica, do foro respiratório, gastrointestinal ou cardiovascular.

Foi solicitada radiografia torácica que não evidenciou alterações.

Perante a suspeita de metastização coróideia, o doente realizou uma TC toracoabdominal para pesquisa de tumor primário extraocular. A TC demonstrou uma massa cavitada de 40 x 30 mm e contornos espiculados no segmento posterior do lobo superior esquerdo com invasão cisural e extensão para o segmento superior do lobo inferior esquerdo (Fig. 4).

Assim, colocando-se como hipótese mais provável a neoplasia pulmonar primária, o doente foi referenciado para a consulta de Pneumologia Oncológica.

Na avaliação em consulta de Pneumologia, a anorexia e dor dorsal a nível de D9 e D10 com irradiação esquerda foram os únicos sintomas referidos pelo doente, para além da hipovisão no OE, negando quaisquer sintomas respiratórios ou de atingimento do estado geral.

Foram realizados os seguintes exames complementares de diagnóstico e estadiamento: a videobroncoscopia não revelou sinais diretos ou indiretos de neoplasia; a biópsia transtorácica da lesão demonstrou uma histologia de adenocarcinoma pulmonar de padrão sólido; a PET-CT evidenciou avidéz intensa para ^{18}F -FDG na lesão pulmonar e hipermetabolismo nas cadeias ganglionares mediastínicas e abdominais, nas glândulas suprarrenais, no fígado, no pâncreas, no osso íliaco direito, no músculo glúteo direito e a nível ósseo nos 5º e 6º arcos costais, na vértebra D10 e no íliaco direito (Fig. 5); a ressonância magnética (RM) cerebral revelou múltiplas lesões secundárias (circunvolução pré e pós-central esquerda, frontal parassagital esquerda, parietal esquerda, núcleo caudado esquerdo e frontal lateral direita) e espessamento da coróide do globo ocular esquerdo com captação na região retrobulbar esquerda (Fig. 6).

Durante o tempo de investigação dirigida, o défice de visão do doente agravou, assim como surgiram queixas de dor local.

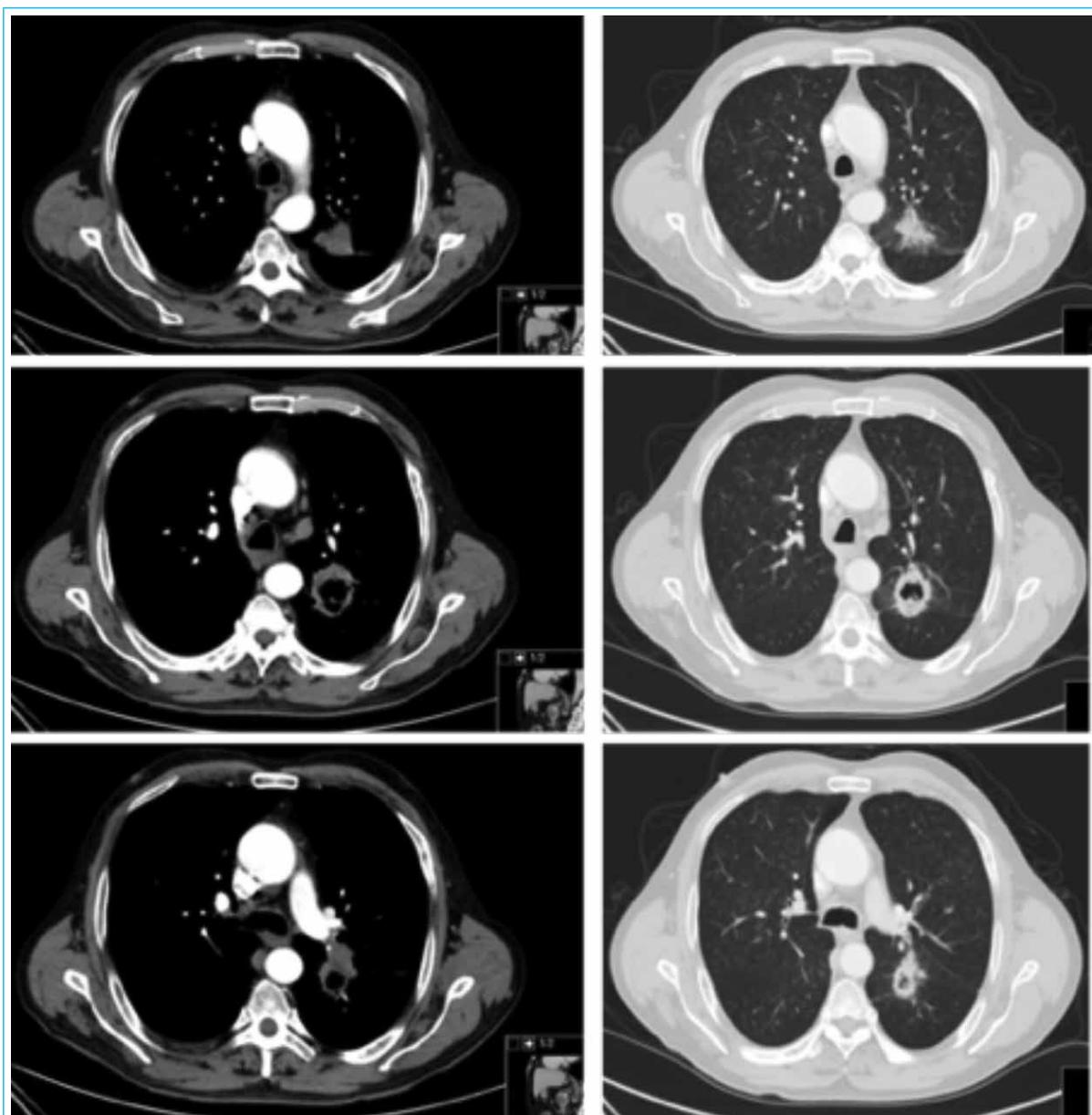


FIGURA 4. TC torácica a demonstrar massa cavitada de 40 x 30 mm e contornos espiculados no segmento posterior do lobo superior esquerdo com invasão cisural e extensão para o segmento superior do lobo inferior esquerdo.

Assim, a doença oncológica foi estadiada como adenocarcinoma pulmonar estágio IV (cT4N3M1b) com metastização cerebral, corioideia esquerda, suprarenal, hepática, pancreática, muscular e óssea dorsal.⁸

O doente foi apresentado em reunião de grupo multidisciplinar e efetuada a proposta de radioterapia (RT) cerebral, corioideia e óssea dorsal, seguindo-se de esquema de quimioterapia/inibidor de tirosina-cinase, de acordo com o perfil mutacional.

Assim, o doente realizou radioterapia (RT) holocraniana paliativa, com inclusão do OD, na dose de 30 Gy, com fracionamento de 3 Gy/dia, em 5 sessões

semanais, através de 9 campos, com máscara de imobilização e planeamento de dosimetria computadorizada 3D, com fotões 6, 10 e 15 Mv; realizou também RT paliativa a nível de D10 na dose de 20 Gy, com fracionamento de 4 Gy/dia, em 5 sessões semanais, através de 7 campos, com planeamento de dosimetria computadorizada 3D, com fotões 6 e 15 Mv.

À reavaliação oftalmológica após a RT, o doente apresenta acuidade visual de percepção luminosa e à fundoscopia evidencia-se um aplanamento da lesão temporal à mácula, com descolamento de retina exsudativo inferior.

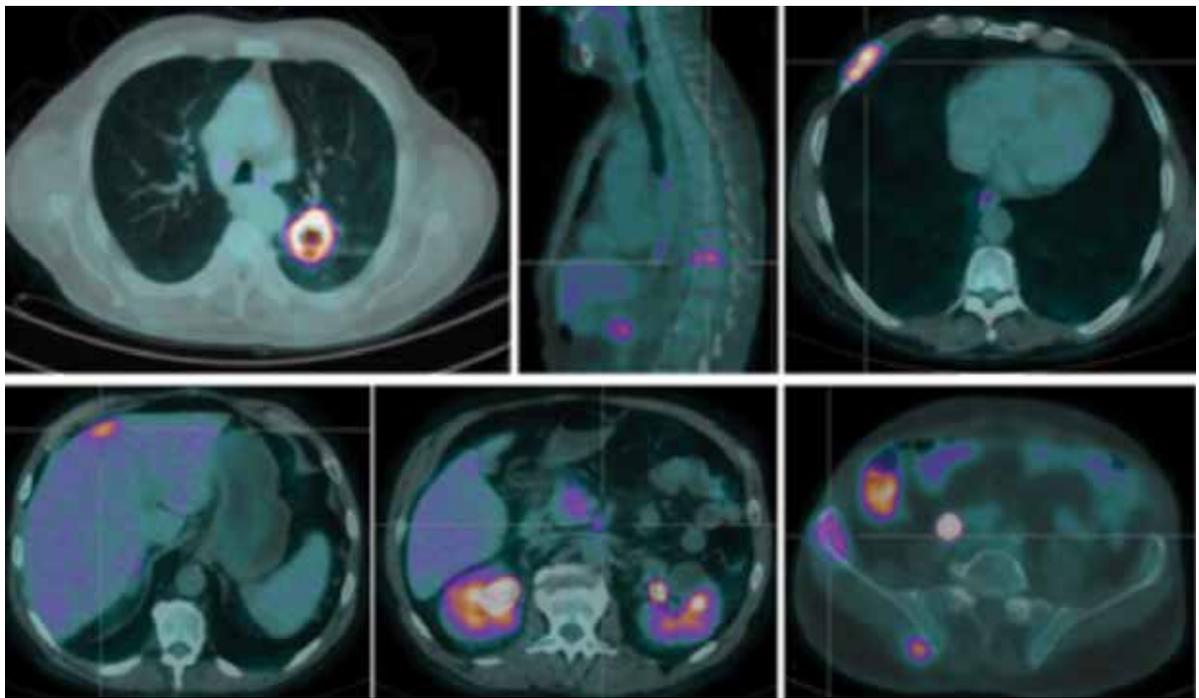


FIGURA 5. PET-CT a demonstrar avidéz intensa para ^{18}F -FDG na lesão pulmonar e hipermetabolismo nas glândulas suprarrenais, no fígado, no pâncreas, no músculo glúteo direito e a nível ósseo nos 5 $^{\circ}$ e 6 $^{\circ}$ arcos costais, na vértebra D10 e no ílaco direito.

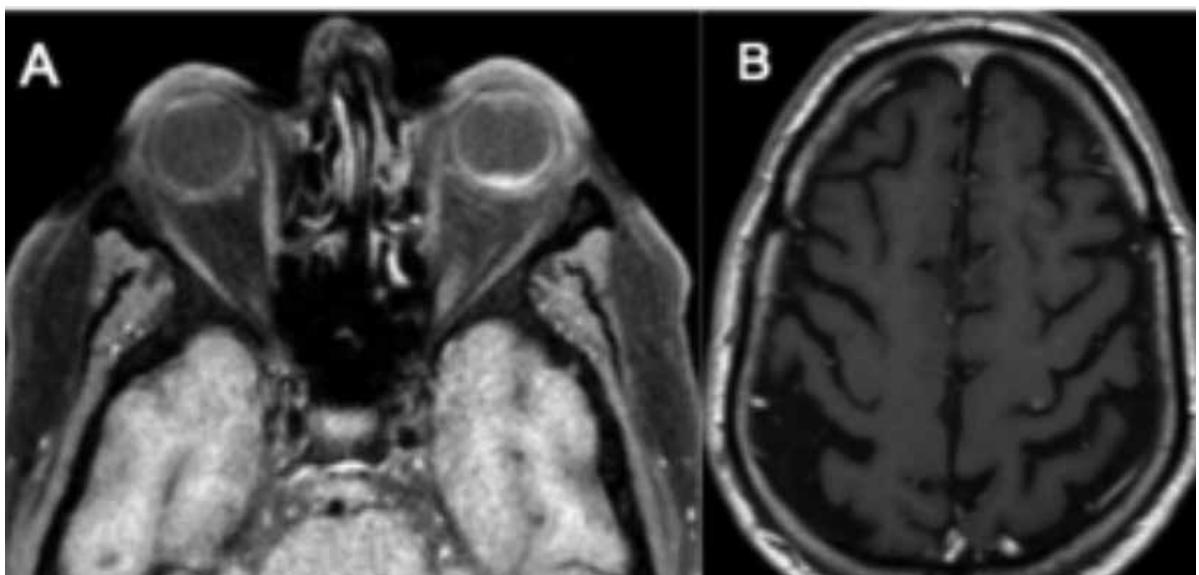


FIGURA 6. RM cerebral (T1 com contraste) - (A) Espessamento captante da coroide do globo ocular esquerdo; (B) Foco de captação nodular na área rolândica esquerda.

▲ Discussão

Apesar de ser uma situação rara, a metastização coroideia e eventual sintomatologia pode constituir a manifestação inaugural de um tumor primário extraocular, frequentemente de origem pulmonar. A avaliação oftalmológica rigorosa permite a sua suspeita, fundamental para a atempada orientação dos

pacientes. No entanto, o seu diagnóstico constitui um desafio, tendo em conta a necessidade de distinção entre lesão metastática de neoplasia primária ocular. Além disso, esta condição deve ser incluída no diagnóstico diferencial dos doentes com neoplasia maligna conhecida com sintomas oftalmológicos *de novo*.

A quimioterapia isolada ou em associação com RT podem ser considerados tratamentos de escolha para as metástases coroideias.³⁻⁵ Estes tratamentos podem ser associados ao uso de terapia com anti-VEGF intravítreo e permitem ajudar a preservar ou melhorar a acuidade visual dos pacientes, no restante tempo de vida. O uso de terapia com anti-VEGF intravítreo com bevacizumab tem sido efetivo em doentes com metástases coroideias pequenas, na ausência de descolamento de retina exsudativo.⁹

Quando a doença é difusa pode ser utilizado o tratamento hormonal. A terapia fotodinâmica é o tratamento *standard* em doentes com neovascularização coroideia associada a metástases coroideias planas, com descolamento de retina exsudativo.⁹

Em casos avançados, associados a perda de visão e dor por glaucoma secundário, a única abordagem cirúrgica possível é a enucleação.^{5,9} Nos restantes casos, esta deve ser evitada, atendendo ao reduzido tempo de sobrevivência dos doentes.

A perturbação da visão devido a lesões metastáticas tem um importante impacto na qualidade de vida referida dos doentes,⁹ havendo, como tal, necessidade de melhorar o tratamento dirigido à metástase. Assim, o tratamento precoce destas metástases consiste num tratamento meramente paliativo, importante para a preservação da visão e melhoria de qualidade de vida destes doentes.

Os doentes com metástases coroideias estão associados a um mau prognóstico, com tempo médio de sobrevivência de cerca de 7 meses.⁴

O caso clínico que apresentamos realça a necessidade da abordagem multidisciplinar no que diz respeito aos doentes oncológicos, com manifestações raras de lesões metastáticas.

São necessários mais estudos que explorem opções terapêuticas para doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células, em estágio avançado com metastização coroideia.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Su HT, Chen YM, Perng RP. Symptomatic ocular metastases in lung cancer. *Respirology*. 2008;13:303-5.
2. Namad T, Wang J, Tilton A, Karim NA. Bilateral Choroidal Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer. *Case Rep Oncol Med*. 2014;2014:858265.
3. Kanthan GL, Jayamohan J, Yip D, Conway RM. Management of metastatic carcinoma of the uveal tract: an evidence-based analysis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35:553-65.
4. Singh N, Kulkarni P, Aggarwal AN. Choroidal metastasis as a presenting manifestation of lung cancer: a report of 3 cases and systematic review of the literature. *Medicine*. 2012;91:179-94.
5. Shah S et al. Uveal Metastasis from lung cancer. *Ophthalmology*. 2014;121:352-357.
6. Damato BE, Singh AD. *Clinic Ophthalmic Oncology*. Berlin: Springer; 2014.
7. Aziz H, Martel JN, Biscotti CV, Singh AD, Shields CL. This, that or something different? *Surv Ophthalmol*. 2015;60:495-9.
8. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2:706-14.
9. Yasui H, Sato K, Takeyama Y, Nishihara H, Maeda M, Gonda H, et al. Effective treatment with intravitreal injection of bevacizumab for exudative retinal detachment secondary to choroidal metastasis of non-small cell lung carcinoma. *Am J Case Rep*. 2015;16:728-32.

Histiocitose de Células de Langerhans: Caso Clínico de Apresentação Cutânea Congénita e Desfecho Fatal

Langerhans Cell Histiocytosis: A Congenital Skin Presentation with Fatal Outcome Clinical Case

David Lito¹, Ana Peres¹, Ana Margarida Garcia¹, Ana Afonso², Paula Maio³

Autor Correspondente: David Lito [david.lito@hvfpx.pt]

RESUMO

A histiocitose de células de Langerhans é uma doença histiocitária rara, de apresentação e prognóstico diversos.

Apresentamos o caso de um recém-nascido cuja gestação foi complicada, de gastroenterite materna autolimitada. Ao nascimento apresentava dermatose congénita monomorfa que se interpretou como uma manifestação de infeção viral intrauterina. Aos quatro meses, assiste-se a segunda recidiva das lesões, depois das anteriores terem cicatrizado completamente. Associava-se deficiente progressão ponderal, hipotonia, hepatoesplenomegalia, lesão lítica craniana e bicytopenia. A biópsia cutânea confirmou a histiocitose de células de Langerhans. Após ciclo de indução quimioterapêutica, o doente veio a falecer com falência multiorgânica. Concluimos que nos casos de dermatose de etiologia desconhecida, principalmente quando a evolução é atípica e existem outros achados clínico-laboratoriais suspeitos, é fundamental o diagnóstico histopatológico.

PALAVRAS-CHAVE: Histiocitose de Células de Langerhans/congénita; Recém-Nascido

ABSTRACT

Langerhans cells histiocytosis is a rare histiocytic disease, with diverse presentation and prognosis. We present the case of a newborn whose pregnancy was complicated with maternal self-limiting gastroenteritis. At birth, he had polymorphous congenital dermatosis that thought could be due to an intrauterine viral infection. At four months of age, second recurrence occurred after previous lesions have healed completely. It was associated with poor weight progression, hypotonia, hepatosplenomegaly, cranial lytic lesion and bicytopenia. The skin biopsy confirmed Langerhans cells histiocytosis. After an induction chemotherapy cycle the patient died with multiple organ failure. We conclude that in case of an unknown etiology dermatosis, particularly when the evolution is atypical and there are other suspicious clinical and laboratory findings, histopathological diagnosis is essential.

KEYWORDS: Histiocytosis, Langerhans-Cell/congenital; Infant, Newborn

1. Serviço de Pediatria, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal. 2. Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal. 3. Serviço de Dermatologia, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal.

Introdução

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença histiocitária rara, caracterizada pela acumulação de células dendríticas morfológicamente semelhantes às células de Langerhans epidérmicas em vários órgãos.^{1,2} A incidência varia entre dois a nove casos por cem mil crianças por ano, alcançando um pico entre os doze meses e os quatro anos de idade,³ embora possa manifestar-se desde o período neonatal até à idade adulta.

Classicamente foi classificada em quatro subgrupos: granuloma eosinofílico (lesões localizadas, geralmente ao osso e pulmão), doença de Hand-Schüller-Christian (envolvimento multiorgânico - caracterizada classicamente por diabetes insípida, exoftalmos e lesões ósseas líticas), doença de Letterer-Siwe (lesões viscerais envolvendo múltiplos órgãos) e a doença de Hashimoto-Pritzker (cutânea autolimitada).⁴ Em 2013 esta classificação foi abandonada para se dividir em doença mono *versus* multissistêmica.¹

O envolvimento multissistêmico (cutâneo, ósseo, pulmonar, gastrointestinal, pituitário ou qualquer outro órgão), apesar de poder ser clinicamente presumido, deve ser confirmado mediante exames complementares radiológicos e histopatológicos.

Caso Clínico

Apresentamos o caso de um recém-nascido, primeiro filho de pais jovens, não consanguíneos, que apresentou desde o nascimento múltiplas lesões cutâneas. A mãe referia ter antecedentes de eczema atópico e de “urticária de stress”, mas negava outros antecedentes ou medicação habitual. Fruto de uma gravidez vigiada, de termo, cujas serologias revelaram imunidade para rubéola e foram negativas para o vírus da imunodeficiência humana, toxoplasmose, hepatite B e sífilis bem como o exsudado vaginal para estreptococos do grupo B. Três semanas antes do parto a mãe teve sintomatologia compatível com gastroenterite aguda caracterizada por diarreia e febre autolimitadas. O parto foi eutócico e a apresentação cefálica. O líquido amniótico e placenta não tinham alterações macroscópicas.

O recém-nascido tinha um peso adequado à idade gestacional e demonstrou aceitável adaptação à vida extrauterina com índice de Apgar nove ao quinto mi-

nuto de vida. Apresentava cefalohematoma parietal bilateral doloroso. Na pele, objetivava-se dermatose generalizada e grosseiramente simétrica, monomorfa, envolvendo a face e o couro cabeludo, o tronco, membros superiores e inferiores, poupando a região palmo-plantar e as mucosas, constituída por múltiplas erosões com dimensões, variando entre 2-4 mm de diâmetro, que evoluíram por crosta serosa, acastanhada. Não se objetivou eritema perilesional, descolamento do restante tegumento, pústulas, petéquias ou alterações ungueais. A restante avaliação clínica foi negativa.

Foi admitido na Unidade de Neonatologia e iniciou terapêutica antibiótica empírica com flucloxacilina e gentamicina. A avaliação analítica seriada não revelou positividade para parâmetros inflamatórios durante todo o internamento. A hemocultura e o exame bacteriológico das lesões foram estéreis. A pesquisa de vírus do grupo herpes nas lesões e de enterovírus nas fezes do recém-nascido e da mãe, por técnica de PCR, foram negativas. Teve alta após 10 dias de internamento e a evolução da dermatose foi favorável com remissão completa, sem atrofia cutânea ou alterações da pigmentação sequelares.

Ao mês de vida, verifica-se recidiva da dermatose com características semiológicas distintas, envolvimento do couro cabeludo e do tronco mais marcado, observando-se escassas micro pústulas monomorfas. Os pais descrevem nova remissão espontânea destas lesões duas semanas depois, sob aplicação de suspensão de óxido de zinco.

Ao quarto mês apresenta reaparecimento das lesões, envolvendo inicialmente o dorso, estendendo-se à face anterior do tronco e abdómen, constituída por micro pápulas semelhantes às dos episódios anteriores. Associava-se deficiente progressão ponderal (peso e comprimento abaixo do percentil três para idade e sexo) e hipotonia axial e cervical ligeiras. Foi então realizada biópsia cutânea onde se observou infiltração celular intensa da derme superficial por células mononucleadas positivas com proteína S100 e CD1a, consistentes com o diagnóstico de HCL. Do restante exame clínico, analítico e imagiológico, para determinar a extensão da doença, destacou-se hepatoesplenomegalia, lesão lítica no osso parietal direito, anemia normocítica, normocrômica e trombocitopenia. O resumo dos exames complementares realizados encontra-se disponível na Tabela 1.

TABELA 1. Exames complementares realizados.

Exame	Idade	Resultado
Ecografia transfontanelar	3 dias	Sem alterações
Pesquisa de enterovírus nas fezes (PCR)	3 dias	Negativo
Ecocardiograma	7 dias	Sem alterações
Pesquisa de herpes simples 1 e 2 nas lesões (PCR)	1 mês	Negativo
Ecografia abdominal	4 meses	Hepatoesplenomegalia homogénea. Estase gástrica e episódios de refluxo gastroesofágico
Tomografia computadorizada tórax	4 meses	Sem alterações
Tomografia computadorizada abdominal e pélvica	4 meses	Hepatoesplenomegalia sem outras alterações
Radiografia do esqueleto	4 meses	Sem alterações
Radiografia do crânio	4 meses	Lesão lítica parietal direita
Hemograma	4 meses	Hemoglobina 6,8 g/dL (↓) ; hematócrito 18,7%; volume globular médio 78 fL (N); hemoglobina corpuscular média 26,6 pg (N). Plaquetas 88 000/mcL
Ferritina	4 meses	53 ng/mL (N)
Eletroforese das proteínas	4 meses	Albumina 62% (N); alfa-1 globulinas 8,6% (↑); alfa-2 globulinas 14,2% (↑); beta-1 globulinas 7,7% (N); beta-2 globulinas 7,7% (N); gamaglobulinas 4,9% (↓↓)
Anatomia patológica	4 meses	Infiltração celular intensa da derme papilar por células mononucleadas, que têm expressão positiva inequívoca com CD1a e são negativas com CD117

No mês seguinte, verificou-se um agravamento rapidamente progressivo, com aumento do número de lesões com aspeto purpúrico e ulceração central, distensão abdominal, vômitos e mau estado geral, pelo que foi internado na Unidade de Cuidados Intermédios onde foi realizada transfusão de concentrado eritrocitário por hemoglobina 6,8 g/dL. O doente foi transferido para o Instituto Português de Oncologia (IPO) onde iniciou tratamento quimioterápico e corticoterapia. Uma semana depois, por agravamento clínico, foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital Dona Estefânia onde veio a falecer aos cinco meses de vida, com falência multiorgânica.

Discussão

As infeções maternas são uma causa importante de morbimortalidade nos recém-nascidos. A existência de uma gastroenterite duas semanas antes do parto, a apresentação inicial de componente vesicular e a evolução favorável nos primeiros dias de vida, levaram-nos a pensar na etiologia infecciosa, nomeadamente a possibilidade de uma infeção congénita por enterovírus, tal como estão descritos outros casos na literatura.^{5,6}

A HCL, também conhecida por histiocitose X, tem vindo a ser distinguida da reticulohistiocitose autolimitada congénita (*congenital self-healing reticulohistiocytosis* – CSHR, em inglês). Nesta última, a evolução é benigna embora seja fundamental um seguimento a longo prazo devido ao aparecimento tardio de manifestações sistémicas de HCL.⁷⁻⁹ No caso que apresentamos, podia ter sido considerada inicialmente a hipótese de CSHR dada a evolução benigna das lesões no primeiro episódio, no entanto, a recidiva nos primeiros meses de vida excluiria este diagnóstico e salientaria a necessidade de seguimento a longo prazo.

A apresentação cutânea da HCL é muito heterogénea. Estão descritas pápulas, nódulos, máculas, crostas, pústulas e vesículas nas várias séries publicadas em crianças, na sua maioria com uma cor entre o eritematoso/avermelhado e o castanho.^{3,8,10-12} Assim, devem entrar no diagnóstico diferencial da histiocitose de células de Langerhans congénita outras dermatoses tais como o eritema tóxico, herpes simples, varicela, dermite seborreica, mastocitose, xantogranuloma juvenil, neuroblastoma, leucemia cútis e escabiose.¹ No doente que relatamos estão descritas fases pelas quais a dermatose foi progredindo, incluindo a cicatrização completa sem sequelas. A



FIGURA 1. Lesões cutâneas na segunda recidiva (4 meses).



FIGURA 2. Radiografia de crânio com lesão lítica parieto-occipital.

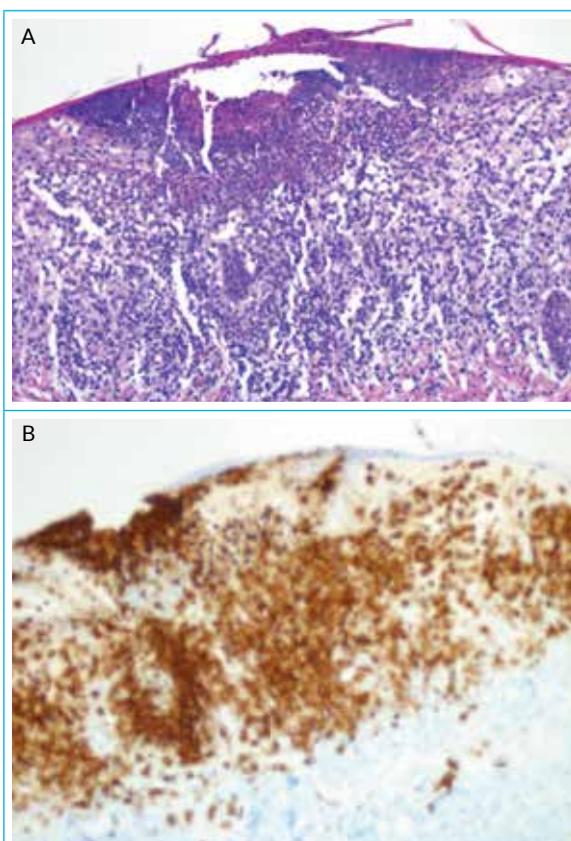


FIGURA 3. Histologia com imunohistoquímica [HEx100- infiltração intensa da derme superficial por linfócitos e células de Langerhans (A); CD1a/100- expressão positiva das células de Langerhans (B)].

idade de instalação e a ausência de envolvimento de palmas e plantas foi sugerida como um fator de bom prognóstico,¹³ o que não se verificou.

A etiologia desta doença não está totalmente esclarecida e parece ser multifatorial. Na sua patogênese discutem-se duas hipóteses. Poderá estar envolvido um mecanismo imunológico, reativo à estimulação antigénica, com uma sobreexpressão de mediadores inflamatórios. Por outro lado discute-se a natureza neoplásica, pela identificação de mutações BRAF-V600E (eventual predisponente), presente em grande parte dos doentes.¹⁴ Assim, especulamos que o nosso doente, embora pudesse ter uma provável predisposição genética, poderá tê-la manifestado precocemente devido à estimulação induzida por uma presumível infecção viral materna.

O Grupo de Trabalho para a Reclassificação da Sociedade de Histiocitose adotou um sistema baseado no número de órgãos infiltrados: monossistémico e multissistémico, onde apenas um ou vários órgãos/sistemas estão afetados, respetivamente.¹ Mais de

50% dos doentes apresenta uma forma monossistémica, geralmente de bom prognóstico.^{11,15,16} No entanto, só 5% dos doentes pediátricos apresentam uma forma exclusivamente cutânea, havendo um envolvimento multissistémico nas restantes, de prognóstico mais reservado, por vezes, fatal.^{1,17} A forma multissistémica foi muito mais frequentemente diagnosticada antes do primeiro ano que posteriormente.¹⁶

A mortalidade é reduzida na maioria das séries. Os casos fatais estão descritos apenas nas formas multissistémicas. Os doentes com doença congénita têm muito pior prognóstico.¹² A manifestação do envolvimento sistémico da doença estava presente desde o momento em que a má progressão ponderal se manifestou, mas só foi confirmada quando se associaram outros achados clínicos e o diagnóstico histológico. Não existem muitas descrições da causa de morte destes doentes, sendo a síndrome de ativação macrofágica e a síndrome hemofagocítica possíveis explicações.^{2,17,18} O desfecho fulminante da situação não possibilitou a realização de outros estudos complementares que teriam permitido compreender melhor o envolvimento orgânico e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos neste caso.

Questionamos se o diagnóstico poderia ter sido mais precoce. A análise retrospectiva deste caso leva-nos a pensar que o exame histológico das lesões iniciais poderia ter feito o diagnóstico logo ao nascimento. Contudo, a existência do contexto epidemiológico materno conhecido no período neonatal, as lesões vesiculares iniciais, a cicatrização rápida e completa das lesões no primeiro e segundo episódios, levaram ao protelamento da biópsia, embora o diagnóstico tenha sido feito dentro do período habitual da maioria dos centros.¹²⁻¹⁴

Concluimos, portanto, que é imperativa a realização de biópsia cutânea numa dermatose com etiopatogenia não completamente conhecida, com potencial de envolvimento multissistémico, de evolução crónica, recidivante e, sobretudo, quando existem outros achados clínico-laboratoriais que levantem a suspeita da presença de uma doença de prognóstico incerto.

AGRADECIMENTO: À Dra. Florbela Cunha, pela revisão crítica do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

- Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schafer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:175-84.
- Emile J-F, Ablu O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127:2672-81.
- Truong A, Ahmad RC, Jennings C, Benjamin L, Kim J. Congenital cutaneous Langerhans histiocytosis with mixed cell populations. *J Cutan Pathol*. 2015;42:1031-3.
- Battistella M, Fraitag S, Teillac DH, Brousse N, de Prost Y, Bodemer C. Neonatal and early infantile cutaneous Langerhans cell histiocytosis: comparison of self-regressive and non-self-regressive forms. *Arch Dermatol*. 2010;146:149-56.
- Sauerbrei A, Gluck B, Jung K, Bittrich H, Wutzler P. Congenital skin lesions caused by intrauterine infection with coxsackievirus B3. *Infection*. 2000;28:326-8.
- Theodoridou M, Kakourou T, Laina I, Mostrou G, Tsakris A. Vesiculopapular rash as a single presentation in intrauterine coxsackie virus infection. *Eur J Pediatr*. 2002;161:412-3.
- Kassardjian M, Patel M, Shitabata P, Horowitz D. Congenital self-healing reticulohistiocytosis: an underreported entity. *Cutis*. 2016;97:296-300.
- Longaker M a, Frieden IJ, LeBoit PE, Sherertz EF. Congenital "self-healing" Langerhans cell histiocytosis: the need for long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:910-6.

9. Uaratanawong R, Kootiratrakarn T, Sudtikoonaseth P, Issara A, Kattipathanapong P. Congenital self-healing reticulohistiocytosis presented with multiple hypopigmented flat-topped papules: A case report and review of literatures. *J Med Assoc Thai.* 2014;97:993-7.
10. McClain KL. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. UpToDate. [accessed Jun 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis>.
11. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz I, Gadner H. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol.* 2001;37:108-14.
12. Minkov M, Prosch H, Steiner M, Grois N, Pötschger U, Kaatsch P, et al. Langerhans cell histiocytosis in neonates. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:802-7.
13. Battistella M, Fraitag S, Teillac DH, Brousse N, de Prost Y, Bodemer C. Neonatal and early infantile cutaneous Langerhans cell histiocytosis: comparison of self-regressive and non-self-regressive forms. *Arch Dermatol.* 2010;146:149-56.
14. Marie-Anne Morren, Broeck. Diverse cutaneous presentations of Langerhans cell histiocytosis in children: a retrospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2016;14:1526-31.
15. Narula G, Bhagwat R, Arora B, Banavali S, Pai S, Nair C, et al. Clinico-biologic profile of Langerhans cell histiocytosis: a single institutional study. *Indian J Cancer.* 2007;44:93-8.
16. Guyot-Goubin A, Donadieu, Jean, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive Epidemiology of Childhood Langerhans Cell Histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51:71-5.
17. Póvoas MI, Luís PP, Esteves I, Ferrão A. Severe Langerhans cell histiocytosis in an infant: Haemophagocytic syndrome association. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:3-5.
18. Favara BE, Jaffe R, Egeler RM. Macrophage activation and hemophagocytic syndrome in Langerhans cell histiocytosis: report of 30 cases. *Pediatr Dev Pathol.* 2002;5:130-40.

Lipossarcoma do Cordão Espermático: Revisão do Tema a Propósito de um Caso Clínico

Spermatic Cord Liposarcoma: A Case Report and Review of the Literature

Carlos Ferreira¹, Frederico Reis¹, Tiago Correia¹, Manuel Cerqueira¹, La Fuente Carvalho¹, Paulo Costa², Rocha Almeida³, Rui Prisco¹

Autor Correspondente: Carlos Ferreira [carlos.ferreira@jmellosaude.pt]

■ RESUMO

O lipossarcoma do cordão espermático é uma entidade muito rara com menos de 200 casos publicados na literatura.

Apresentamos um caso de um lipossarcoma do cordão espermático.

Homem de 78 anos recorreu à consulta por tumefação inguinal esquerda de crescimento progressivo. Sem antecedentes de relevo. Ao exame objetivo, apresentava uma massa sólida, indolor, irregular e móvel na região inguinal esquerda. Os testículos não apresentavam alterações. A ecografia inguino-escrotal revelou três imagens ovaladas, hipoecogénicas, a maior com 33 mm de maior diâmetro. A tomografia computadorizada pélvica descreveu uma massa sólida, de contornos ondulados, com diâmetros de 38 x 31 mm, localizada na região inguinal esquerda. Submetido a biópsia aspirativa da massa que revelou a presença de agrupamentos de células fusiformes o que favorecia o diagnóstico de neoplasia mesenquimatosa. Na exploração cirúrgica identificou-se uma massa lipomatosa, partindo da porção inguinal do cordão espermático. Procedeu-se a orquidectomia radical com excisão local alargada. O exame histopatológico revelou um lipossarcoma misto do cordão espermático. As margens foram negativas. Fez radioterapia adjuvante, mantendo-se em vigilância apertada sem evidência de recidiva.

O lipossarcoma do cordão espermático é uma entidade rara. O tratamento de eleição é a orquidectomia radical e excisão local alargada. A radioterapia adjuvante reduz a incidência de recorrência locorregional após a cirurgia. A elevada probabilidade de recorrência torna mandatário um longo período de seguimento.

PALAVRAS-CHAVE: Cordão Espermático; Idoso; Lipossarcoma

■ ABSTRACT

A spermatic cord liposarcoma is a rare entity with less than 200 cases published in international literature.

We describe a clinical case of a spermatic cord liposarcoma.

A man with 78-years-old, with no relevant past history, presented a left inguinal mass with progressive growth.

The clinical exam showed a non-fixed solid mass, indolent and irregular in left inguinal area. Testis were normal.

1. Serviço de Urologia, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal. 2. Serviço de Radioterapia, Instituto CUF Porto, Porto, Portugal. 3. Serviço de Radiologia, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal.

Ultrasound revealed three hypoechoic and oval lesions with the larger one measuring 33 mm in diameter. Pelvic computed tomography showed a solid mass, with wavy contours measuring 38 x 31 mm, limited to left inguinal area. Fine needle aspiration biopsy was performed and revealed groups of fusiform cells favouring a mesenchymal tumour. Surgical exploration identified a lipomatous mass from the spermatic cord which determined a radical orchiectomy with wide local resection of surrounding soft tissues. Histopathological findings revealed a mixed liposarcoma of spermatic cord with negative margins. Submitted to adjuvant radiotherapy with no recurrences after 8 years of follow-up.

The spermatic cord liposarcoma is a rare entity. Privileged treatment is radical orchiectomy with wide local resection. Adjuvant radiotherapy may reduce locoregional recurrence after surgery. A long-term follow-up is needed as the recurrence risk is high.

KEYWORDS: Aged; Liposarcoma; Spermatic Cord

Introdução

As lesões malignas do cordão testicular são muito raras, sendo na sua maioria sarcomas, dos quais cerca de 5 a 7% são lipossarcomas.¹ O lipossarcoma paratesticular, descrito pela primeira vez em 1952, é uma neoplasia maligna de tecido adiposo que provém de células mesenquimatosas primitivas do cordão espermático.¹ Não existirão mais de 200 casos de lipossarcoma do cordão espermático publicados na literatura mundial, razão pela qual a sua investigação, diagnóstico e tratamento são desafiantes.²

A maioria dos casos é diagnosticada na idade adulta, sendo o escalão etário mais frequente compreendido entre os 50 e os 60 anos (16-87 anos), manifestando-se como uma massa escrotal, ou inguinal, indolor que coloca diagnósticos diferenciais clínicos variados, incluindo hérnias inguinais, lipomas ou hidrocelos do cordão espermático, epididimite crônica, entre outros.^{1,3} O diagnóstico pré-operatório da etiologia de uma massa sólida inguino-escrotal é raro, correspondendo na maioria dos casos a achados anatomopatológicos de peças operatórias.

As recomendações de abordagem terapêutica também são escassas, tendo em conta a literatura disponível, pelo que é fundamental aprimorar o conhecimento sobre estes tumores.

Descrevemos um caso de um doente com um lipossarcoma do cordão espermático: a sua clínica de apresentação, os achados imagiológicos e os tratamentos efetuados.

Caso Clínico

Um homem de 76 anos, sem antecedentes de relevo, apresentou-se com uma tumefação inguinal esquerda indolor com crescimento lentamente progressivo ao longo de vários meses. Ao exame objetivo, apresentava uma massa sólida, irregular e móvel na região inguinal esquerda. A palpação testicular não revelou alterações.

A avaliação bioquímica, que incluiu a alfa-fetoproteína, a fração beta da hormona gonadocoriónica (B-HcG) e a LDH não apresentou alterações.

A ecografia demonstrou a presença de três imagens ovaladas, hipocogénicas, a maior com 33 mm de maior diâmetro, levantando a hipótese de conglomerado adenopático.

Efetou-se biópsia aspirativa das lesões, tendo sido inconclusiva ao revelar a presença de raros agrupamentos de células fusocelulares, favorecendo o diagnóstico de neoplasia mesenquimatosa.

A tomografia computadorizada abdominopélvica demonstrou uma massa tumoral sólida de contornos ondulados com diâmetro médio de 38 x 31 mm, localizada na região inguinal esquerda. Acrescenta-se a presença de hérnias inguinais bilaterais, embora apenas de conteúdo adiposo, com maior proeminência à esquerda. Não se constatou presença de metastização.

O doente foi submetido a orquidectomia radical, com excisão local alargada, constatando-se intraoperato-

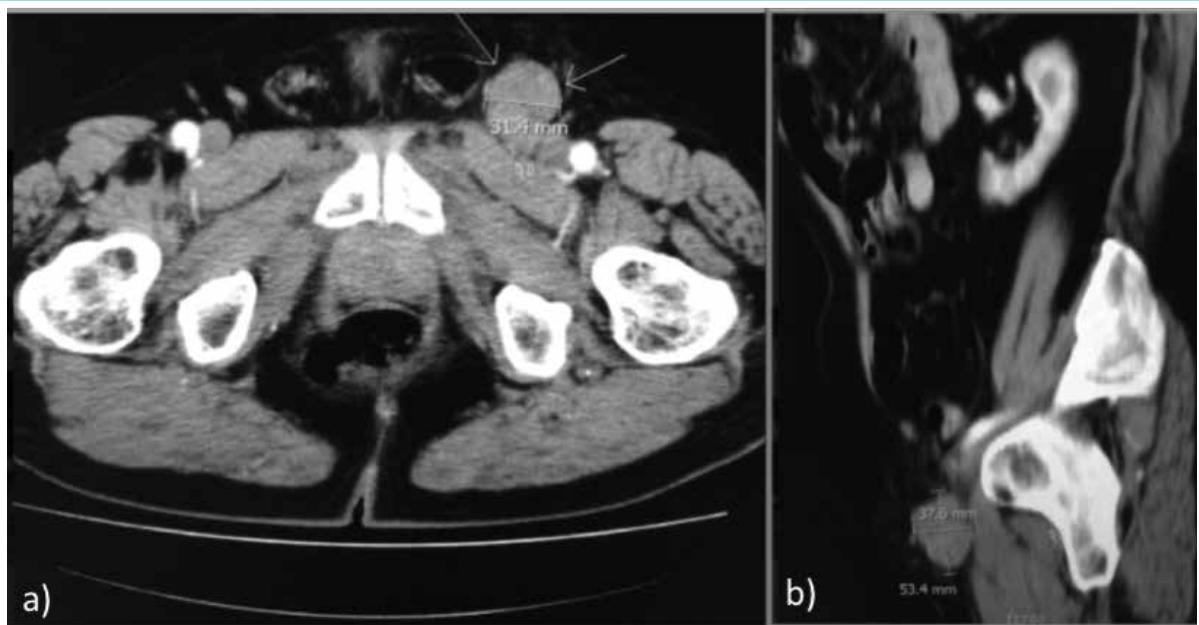


FIGURA 1. Tomografia computadorizada da região inguinal a demonstrar a presença de um lipossarcoma - a) corte axial; b) corte sagital.

riamente uma massa lipomatosa, partindo da porção inguinal do cordão espermático.

O exame histológico e imunohistoquímico da peça ressecada demonstrou um lipossarcoma misto, mioide e de células redondas, com uma percentagem de células redondas, variando entre 10 e 20% (grau 2 – risco intermédio – United States National Cancer Institute [NCI]). As margens cirúrgicas foram negativas.

Em consulta de grupo multidisciplinar foi decidida realização de radioterapia adjuvante, encontrando-se o doente em vigilância apertada, sem sinais de recidiva local, ou à distância, ao longo de 8 anos de seguimento.

Discussão

Os sarcomas são tumores raros com uma incidência inferior a 1 por 8300 casos nos Estados Unidos em 2001,⁴ sendo responsáveis por 2% dos tumores do trato urinário. A variante do lipossarcoma é ainda mais rara, cabendo a responsabilidade de 0,03% de todos os tumores urológicos,⁴ o que explica a literatura escassa, composta principalmente por casos clínicos isolados ou pequenas séries de doentes.⁵

Existem várias teorias para explicar a origem dos lipossarcomas do cordão espermático, mas a maioria

surge *de novo*. Os lipomas simples, que constituem cerca de 80% de todas as neofomações, transformam-se muito raramente em sarcomas.^{4,6,7} Muitos autores sugerem que os lipossarcomas terão mais uma origem mesenquimatosa do que propriamente uma transformação maligna dos lipomas.⁶ A maioria origina-se diretamente no cordão espermático,⁸ mas alguns têm origem no retroperitôneo e desenvolvem-se na região inguinal, envolvendo o cordão espermático.⁵

A sua apresentação como uma massa inguinal ou inguino-escrotal de crescimento lento, indolor e móvel torna-os facilmente confundíveis com uma hérnia inguinal, um lipoma, um hidrocele ou uma epididimite crónica.³ A ecografia pode ajudar a caracterizar a lesão, bem como permite a avaliação do cordão espermático, do testículo e seus anexos.³ A tomografia computadorizada ou a ressonância magnética também são muito úteis para distinguir estas entidades,³ contudo, não existem características patognomónicas para diferenciar massas benignas de malignas.⁴ O PET-FDG *scan* pode ser usado em caso de recorrência, contudo o seu uso rotineiro não está indicado.⁹

Dada a sua raridade, o tratamento ótimo para os lipossarcomas permanece incerto. O tratamento de escolha recomendado é o tratamento cirúrgico, sendo a opção mais frequente a orquidectomia radical, com excisão alargada.⁴ O principal objetivo é a res-

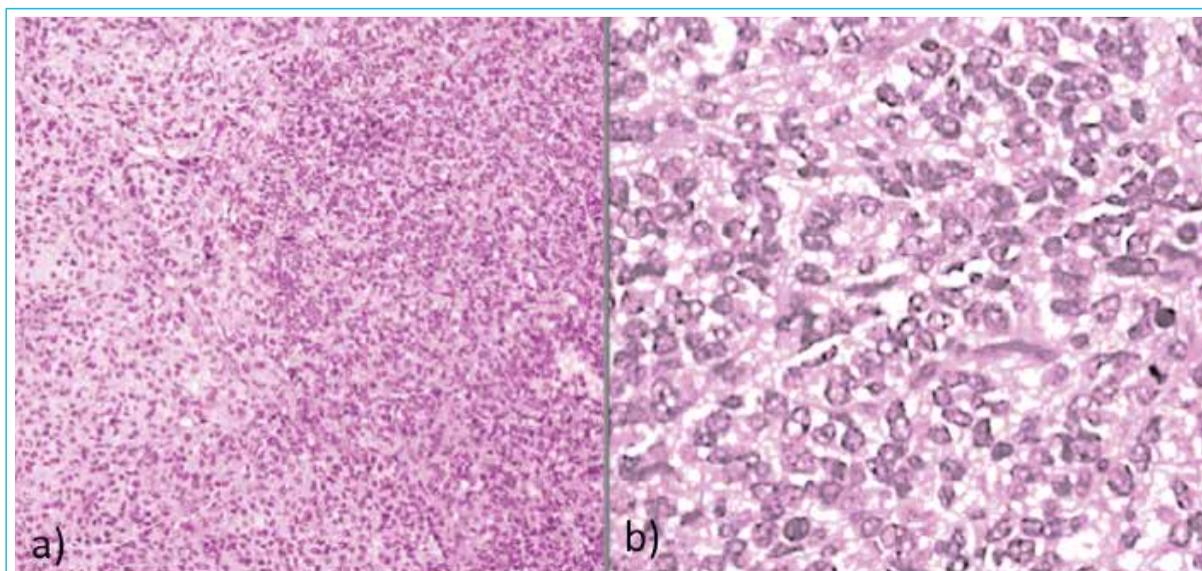


FIGURA 2. Lipossarcoma convencional com uma área de transição de uma menor densidade de células com um padrão mixóide, para uma área de maior densidade celular mais típico de sarcoma, com uma sobreposição de núcleos - a). Visão de campo aumentado de células redondas de lipossarcoma, demonstrando um grande atividade mitótica e sobreposição nuclear - b).

secção completa de toda a lesão, embora não exista um consenso sobre a importância de obter ressecções R0 versus R1 (presença de células tumorais ao microscópio na margem cirúrgica).^{10,11} Habitualmente, não existe indicação para linfadenectomia locorregional, uma vez que a disseminação ganglionar é rara. Da mesma forma, a linfadenectomia retroperitoneal não está indicada a menos que haja presença de tumor.⁴

Histologicamente os lipossarcomas podem ser classificados em 5 subtipos: (1) bem diferenciado, (2) dediferenciado, (3) mixóide, (4) de células redondas, (5) pleomórfico ou misto,¹² como era o nosso caso. O risco de metastização à distância bem como a sobrevivência global está também relacionado com o grau histológico (baixo [I], intermédio [II] e alto [III]), que por sua vez conjuga a diferenciação tumoral, a atividade mitótica e a percentagem de necrose tumoral.¹² Os subtipos histológicos mais comuns são os bem diferenciados (grau I) e dediferenciados [III], sendo este último uma evolução do primeiro de uma forma indolente para uma lesão rapidamente progressiva com potencial metastático.¹² Assim, apesar do seu surgimento habitual indolente e com baixo potencial metastático, os lipossarcomas podem tornar-se localmente invasivos e potencialmente letais.^{7,12,13} No nosso caso, obtivemos um lipossarcoma pleomórfico mas com apenas 10 a 20% de componentes de cé-

lulas redondas (grau II- risco intermédio, segundo o United States National Cancer Institute).

Os cinco subgrupos histológicos têm uma resposta altamente variável às terapêuticas sistêmicas, o que influencia as recomendações no que diz respeito à combinação ótima de radioterapia e quimioterapia.¹² A radioterapia adjuvante tem o objetivo de reduzir a recorrência local e é uma opção nas lesões de risco intermédio ou de alto grau (ex: lipossarcoma mixóide, pleomórfico ou dediferenciado), na presença de invasão linfática ou recorrência.^{3,12} Em regiões como no canal inguinal, é difícil alcançar uma ressecção com margens livres de doença, motivo pelo qual seguimos a opinião de muitos autores que recomendam radioterapia adjuvante para os lipossarcomas do cordão.³ O nosso doente fez a dose recomendada de 60 Gy durante 6 semanas com um campo de radiação que cobriu o anel inguinal interno.³

Do mesmo modo, a sensibilidade destes tumores à quimioterapia também é variável. No nosso caso, apesar de ser um lipossarcoma pleomórfico com uma elevada quimiossensibilidade em protocolos neoadjuvantes/adjuvantes segundo alguns estudos retrospectivos,¹⁴ o facto de ser uma lesão de risco intermédio (grau II), relativamente pequena (<5 cm) e com margens de ressecção negativas, condicionou a decisão do grupo oncológico multidisciplinar a não realizar quimioterapia perioperatória neste doente.

Os fatores de risco mais significativos para a recorrência e progressão tumoral são o grau tumoral, tamanho, invasividade e a positividade das margens.⁴ A recorrência local pode ir até 50% dos casos e deve-se à infiltração de estruturas adjacentes por células que atravessam a pseudocápsula, tal como acontece em todos os sarcomas.¹⁵ As recorrências são tratadas com cirurgia ou radioterapia, ou raramente com quimioterapia.¹⁵

Dado o reduzido número de publicações existentes, não é possível prever o prognóstico, mas um seguimento prolongado é recomendado (de pelo menos 10 anos), uma vez que já foram reportadas recorrências após 18 anos.⁴ A sobrevida aos 5 anos parece rondar os 75%.⁴

Conclusão

O lipossarcoma do cordão espermático é raro. O tratamento de eleição é cirúrgico, sendo a abordagem a orquidectomia radical alargada. A radioterapia adjuvante pode reduzir a incidência de recorrência local-regional após a cirurgia. A elevada probabilidade de recidiva local mesmo após vários anos torna mandatório um longo período de seguimento.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Fitzgerald S, Maclennan GT. Paratesticular liposarcoma. *J Urol*. 2009;181:331.
2. Schwartz SL, Sondak VK, Grossman HB. Liposarcoma of the spermatic cord: report of 6 cases and review of the literature. *J Urol*. 1995;153:154-7.
3. Chintamani, Tandon M, Khandelwal R, Jain S, Narayan N, Kumar Y, et al. Liposarcoma of the spermatic cord: a diagnostic dilemma. *JRSM Short Rep*. 2010;1:49.
4. Coleman J, Brennan MF, Alektiar K, Russo P. Adult spermatic cord sarcomas: management and results. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:669-75.
5. Li F, Tian R, Yin C, Dai X, Wang H, Xu N, et al. Liposarcoma of the spermatic cord mimicking a left inguinal hernia: a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2013;11:18.
6. Lewis JJ, Leung D, Espat J, Woodruff JM, Brennan MF. Effect of resection in extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 1999;231:655-63.
7. Cardenosa G, Papinicolaou W, Fung CY, Tung GA, Yoder IC, Althausen AF, et al. Spermatic cord sarcomas: sonographic and CT features. *Urol Radiol*. 1990;12:136-7.
8. Treadwell T, Treadwell MA, Owen M, McConnell TH, Ashworth CT. Giant liposarcoma of the spermatic cord. *South Med J*. 1981;74:753-5.
9. Kosuda S, Wahl RL, Grossman HB. Demonstration of recurrent dedifferentiated liposarcoma of the spermatic cord by FDG-PET. *Ann Nucl Med*. 1997;11:263-6.
10. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol*. 2009;27:31-7.
11. Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, Causeret S, Colombo C, Mariani L, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1507-14.
12. Crago AM, Dickson MA. Liposarcoma: Multimodality Management and Future Targeted Therapies. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25:761-73.
13. Montgomery E, Fischer. Paratesticular liposarcoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:40.
14. Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J, Rosen G, Riedel E, Maki RG, et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg*. 2004;240:686-95; discussion 695-7.
15. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J. Analysis of prognostic factors in patients with localized soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1996;14:1679.

Mesotelioma Epiteloide: Abordagem Diagnóstica e Terapêutica Multidisciplinar

Epithelioid Mesothelioma: Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment

António Bugalho^{1,2}, Vítor Sá Vieira³, Maria Cassiano Neves⁴, Sofia Braga⁴,
Mónica Ferreira⁵, Pedro Quaresma⁶, Paula Borralho^{5,7}

Autor Correspondente: António Bugalho [antonio.bugalho@jmellosaude.pt]

■ RESUMO

O mesotelioma pleural maligno é um tumor raro cujo diagnóstico é por vezes difícil e o prognóstico é habitualmente desfavorável. Apresenta-se o caso de uma mulher de 58 anos, com derrame pleural direito recidivante, cujo diagnóstico de mesotelioma do tipo epiteloide foi obtido através da execução de biópsia pleural ecoguiada. A abordagem multidisciplinar possibilitou uma adequada palição dos sintomas, encontrando-se a cumprir tratamento com quimioterapia sistémica.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Mesotelioma/diagnóstico; Mesotelioma/quimioterapia; Neoplasias Pleurais/diagnóstico; Neoplasias Pleurais/quimioterapia; Pleurodese

■ ABSTRACT

Malignant pleural mesothelioma is a rare neoplasm. Diagnosis is sometimes difficult and prognosis is usually unfavorable. We report the case of 58-years-old woman with a recurrent right pleural effusion, in which the diagnosis of epithelioid mesothelioma was obtained by performing ultrasound-guided pleural biopsies. A multidisciplinary approach enabled an adequate palliation of symptoms. The patient is currently under systemic chemotherapy.

KEYWORDS: Adult; Mesothelioma/diagnosis; Mesothelioma/drug therapy; Pleural Neoplasms/diagnosis; Pleural Neoplasms/drug therapy; Pleurodesis

1. Serviço de Pneumologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 2. NOVA Medical School; Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), Lisboa, Portugal. 3. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 4. Serviço de Oncologia Médica, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 5. Serviço de Anatomia Patológica, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 6. Serviço de Medicina Nuclear, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 7. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Introdução

O mesotelioma pleural maligno é um tumor raro que tem origem nas células mesoteliais. É, no entanto, a neoplasia pleural primária mais comum. A sua gênese está intimamente relacionada com a exposição prolongada a fibras de asbestos. A evolução é habitualmente indolente, com sintomas inespecíficos, pelo que no momento do diagnóstico a doença encontra-se, na maioria das situações, em estádios avançados.¹

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma doente de 58 anos, raça caucasiana, contabilista, fumadora com carga tabágica de 60 unidades-maço-ano, sem antecedentes relevantes, que iniciou quadro de tosse seca, astenia e cansaço em julho de 2016. O agravamento dos sintomas inaugurais, associados a dispneia (mMRC 2), motivou avaliação em consulta hospitalar. Negava toracalgia, anorexia, emagrecimento ou febre. Não possuía fatores de risco profissional ou ambiental, nomeadamente exposição documentada a asbestos. A observação clínica e radiológica inicial foi compatível com derrame pleural direito (Fig. 1). Para esclarecimento etiológico foi submetida a toracocentese diagnóstica (colheita de 700 mL de líquido pleural) e biópsias pleurais não-guiadas (pleura sem atipia). As características bioquímicas do líquido foram compa-



FIGURA 1. Radiografia de tórax pósterio-anterior com hipotransparência homogênea da metade inferior do campo pulmonar direito, com apagamento da hemicúpula diafragmática homolateral e configuração superior, adotando a forma de parábola.

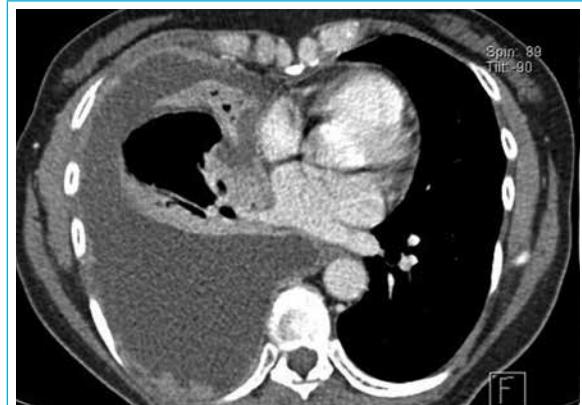


FIGURA 2. TC do tórax com cortes axiais em janela de mediastino e correspondência em janela de pulmão, demonstrando marcado espessamento nodular pleural, adenopatia mediastínica aumentada na estação paratraqueal superior direita, derrame pleural direito e micronódulos no parênquima pulmonar contralateral.

tíveis com exsudado, sendo os exames bacteriológico, micobacteriológico e citológico negativos. Nos quatro dias subsequentes ocorreu agravamento progressivo da dispneia e reaparecimento radiológico de hipotransparência homogênea, ocupando os 2/3 inferiores do campo pulmonar direito, pelo que foi submetida a nova toracocentese diagnóstica (citologia negativa) e evacuidora com saída de 1700 mL. Cinco dias após a segunda remoção de conteúdo líquido do espaço pleural, efetuou tomografia computadorizada (TC) do tórax com contraste endovenoso (Fig. 2), observando-se acentuado derrame pleural direito associado a espessamento da pleura marginal, com colapso parcial do lobo médio e do lobo inferior homolaterais; derrame intercostal direito; adenopatias mediastínicas na estação paratraqueal inferior direita (4R com cerca de 20 mm), janela aortopulmonar (14 mm), região subcarinal (7 com 26 mm) e hilar direita (com 24 mm); inúmeras imagens nodulares infracentimétricas no pulmão esquerdo e direito, com maior coalescência a nível subpleural; e discreto enfisema paraseptal de predomínio nos lobos superiores. Foi realizada broncoscopia flexível que não revelou alterações endoluminais e cujo lavado broncoalveolar não evidenciou presença de células malignas.

Enviada a consulta de Oncologia e Pneumologia do Hospital CUF Descobertas face à ausência de diagnóstico definitivo. Salienta-se o bom estado geral (ECOG 0) e à observação torácica a hipomobilidade, ausência da transmissão das vibrações vocais, maciez à percussão e abolição do murmúrio vesicular na metade inferior do hemitórax direito.

A ecografia torácica possibilitou a visualização de formação hipocogénica heterogênea no hemitórax direito compatível com derrame pleural, com presença de sinal de *swirling* e condicionando atelectasia do pulmão adjacente (Fig. 3). Existia, ainda, marcado espessamento nodular da pleura parietal e diafragmática. Foram realizadas biópsias pleurais ecoguiadas com agulha de Ramel e colheita de 1200 mL de líquido serofibrinoso para novo estudo citológico. No derrame foram detetadas células malignas e as biópsias revelaram um padrão morfológico e imunohistoquímico compatível com mesotelioma epitelioide (Fig. 4).

Fez tomografia de emissão de positrões com fluorodeoxiglicose e tomografia computadorizada (PET-



FIGURA 3. Ecografia transtorácica com evidência de derrame pleural (A), parênquima hepático com normal ecogeneidade (B), espessamento da pleura parietal (C) e nodularidade da pleura diafragmática.

-FDG/TC), destacando-se uma marcada captação em toda a pleura mediastínica (SUVmax 10,2), hipermetabolismo focal ao nível da pleura costal e diafragmática direita (SUVmax 4,2-5,7), dos gânglios mediastínicos 4R (SUVmax 3,8) e 7 (SUVmax 4,1) e uma lesão pleural com invasão de vértebra dorsal D3 (Fig. 5). A TC-CE de estadiamento não possuía alterações.

A atitude terapêutica foi discutida em reunião multidisciplinar. Face à existência de derrame recidivante sintomático, e após averiguação da normal expansão pulmonar, optou-se pela execução de videotoracoscopia (VATS) e pleurodese com talco à direita (Fig. 6). Perante o estágio avançado da doença (estádio IV) foi iniciada quimioterapia sistêmica com cisplatina e pemetrexedo, planeada radioterapia nos locais de acesso à cavidade torácica (biópsia e videotoracoscopia) e à vértebra dorsal invadida (se queixas álgicas ou risco de fratura).

Discussão

O mesotelioma pleural maligno é uma neoplasia torácica bastante menos frequente que o cancro do pulmão. A inalação de fibras de asbestos constitui um claro fator de risco, embora nem sempre seja possível encontrar umnexo de causalidade, como no presente caso clínico. Os exames imagiológicos demonstram frequentemente a existência de derrame associado a espessamento pleural difuso que

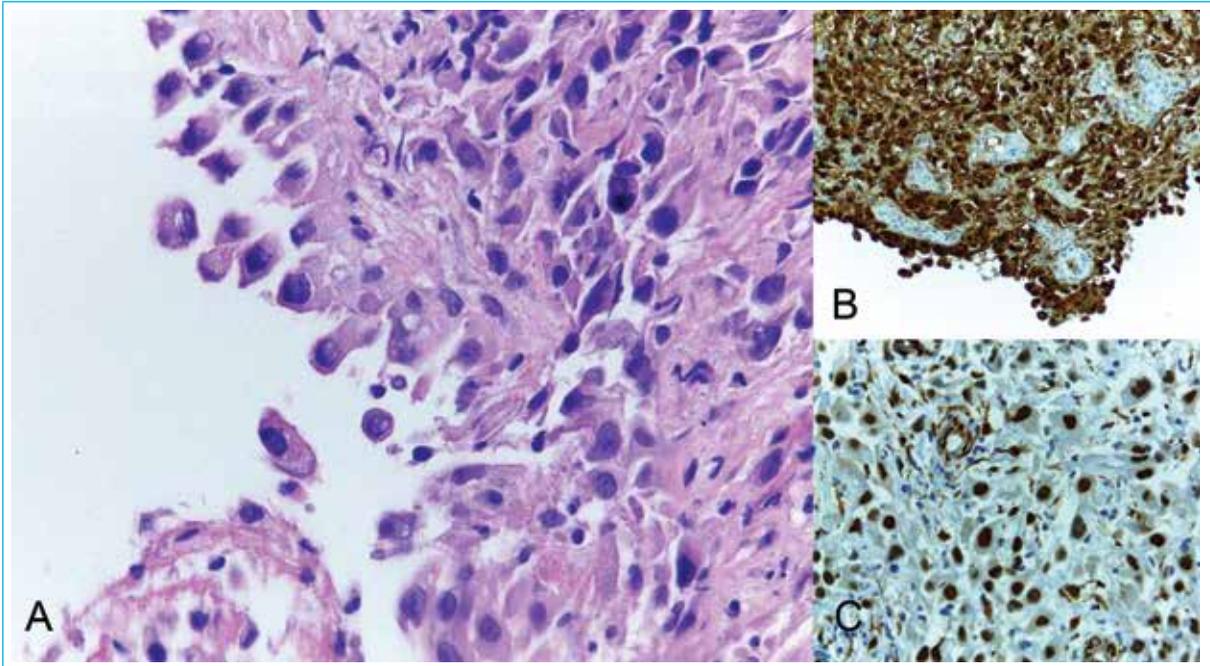


FIGURA 4. Biópsia pleural com infiltração por neoplasia epiteloide com marcada atipia citológica (A), positividade para anticorpos anti-calretinina (B) e CK7, CK5 e WT1 (C). Padrão morfológico e imunohistoquímico compatíveis com mesotelioma epiteloide pouco diferenciado.

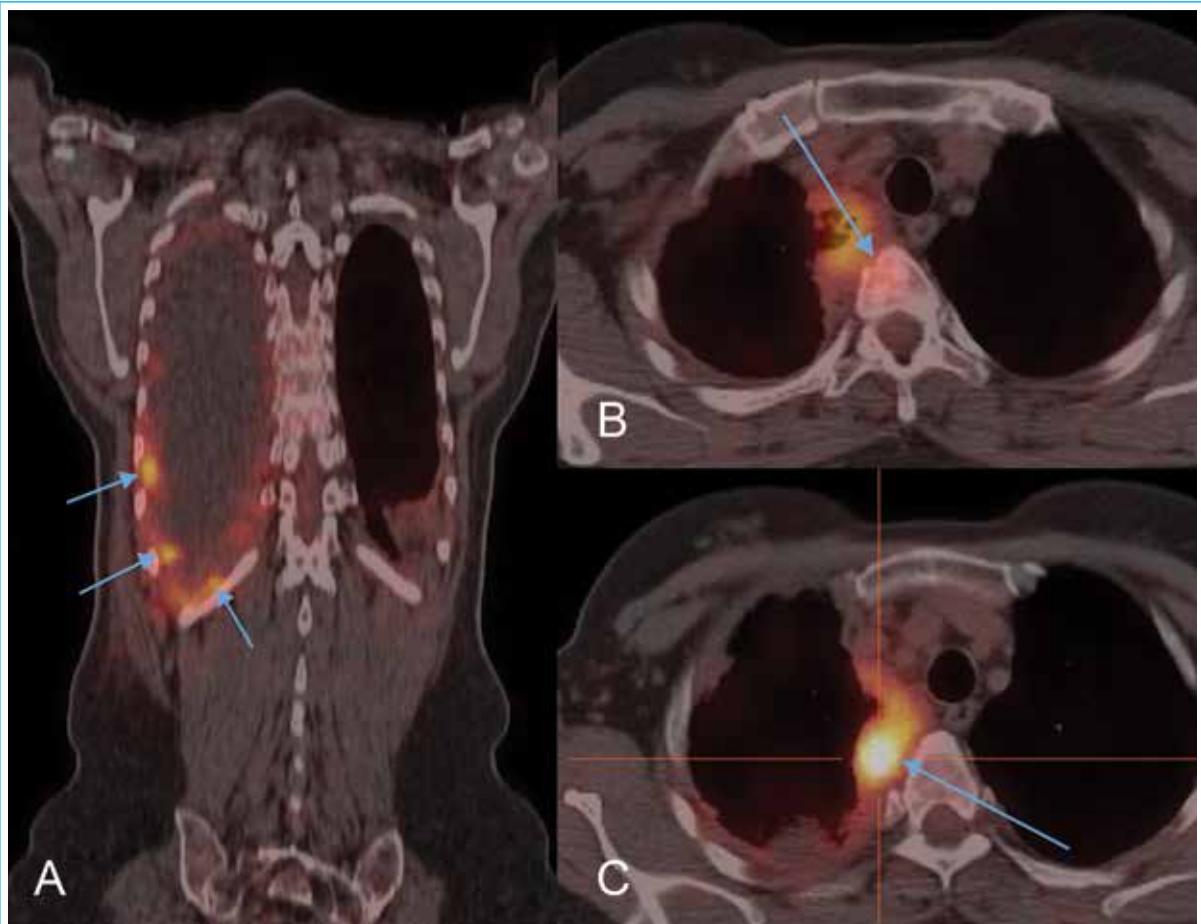


FIGURA 5. PET-FDG/TC com hipermetabolismo ao nível da pleura costal e diafragmática (A), pleura mediastínica (B e C) e invasão de vértebra dorsal D3 por contiguidade de lesão pleural (B).



FIGURA 6. Imagem de videotoroscopia em que se destaca a presença de múltiplas lesões nodulares sólidas na pleura parietal.

em 60% dos casos ocorre à direita.¹ A PET-CT é útil na distinção entre patologia maligna e benigna, no correto estadiamento corporal não-invasivo e na seleção do melhor local para aquisição de material histológico. Uma eventual pleurodese (com talco por VATS) deve ser idealmente realizada depois da PET-TC, dado que a reação inflamatória gerada pode afetar a captação de FDG e conduzir a resultados falso-positivos.

O diagnóstico definitivo é alcançado através da aquisição de tecido, destacando-se que resultados negativos em citologia pleural ou biópsias pleurais cegas não excluem a doença. A execução de biópsias pleurais guiadas por ultrassonografia aumenta a rentabilidade diagnóstica e pode constituir uma alternativa a técnicas mais invasivas, como a VATS.² O tipo histológico mais comum é o epitelioide, estando associado a um melhor prognóstico, comparativamente ao tipo sarcomatoide ou misto.

A abordagem terapêutica de um doente com mesotelioma deve ser sempre obtida em reunião multidisciplinar. Nos estádios avançados, a palição dos sintomas é crucial, sendo a pleurodese com talco por VATS o método de eleição perante derrame pleural

recidivante associado a dispneia. Existe, também, evidência científica para a realização de radioterapia profilática nos locais de punção torácica, face ao risco de disseminação de células tumorais à parede.³ Apesar da melhoria de sobrevivência demonstrada com a combinação de cisplatina e pemetrexedo em doentes com bom *performance status*, a resposta terapêutica é insatisfatória em cerca de dois terços com progressão da doença neoplásica.³ A morbidade e mortalidade são elevadas como resultado da invasão local e da metastização.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Pass HI, Vogelzang NJ, Hahn SM, Carbone M. Benign and malignant mesothelioma. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.2052.
2. Koegelenberg CF, Irusen EM, von Groote-Bidlingmaier F, Bruwer JW, Batubara EM, Diacon AH. The utility of ultrasound-guided thoracentesis and pleural biopsy in undiagnosed pleural exudates. *Thorax*. 2015;70:995-7.
3. Neumann V, Löseke S, Nowak D, Herth FJ, Tannapfel A. Malignant pleural mesothelioma: incidence, etiology, diagnosis, treatment, and occupational health. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110:319-26.

Mieloma Múltiplo no Adulto Jovem: O Papel da Vertebroplastia

Multiple Myeloma in Young Adult: The Role of Vertebroplasty

Daniela Linhares^{1,3,4}, Margarida Alvelos², António Sampaio², Pedro Negrão^{1,3}, Rui Pinto^{1,3,4}, Paulo Bettencourt^{1,4}, Nuno Neves^{1,3,4}

Autor Correspondente: Nuno Neves [nuno.neves@jmellosaude.pt]

RESUMO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna de células linfoplasmocitárias que, embora mais comum em doentes com mais de 65 anos, pode surgir em doentes jovens. Cursando frequentemente com afeção óssea, pode apresentar-se com uma fratura vertebral. Quando nestes casos os doentes apresentam dor refratária à terapêutica analgésica é comum a opção pelo tratamento cirúrgico, sendo a vertebroplastia uma opção menos invasiva, com resultados positivos no controlo da dor e do colapso vertebral adicional. São apresentados dois casos clínicos de doentes jovens que recorrem ao Serviço de Urgência por lombalgia que apresentam fraturas vertebrais como forma de apresentação de mieloma múltiplo. Ambos os doentes mantiveram dor refratária à analgesia, que regrediu após vertebroplastia dos níveis afetados. Num dos casos, a biópsia vertebral concomitante ao procedimento de vertebroplastia permitiu ainda o diagnóstico definitivo de mieloma múltiplo.

Em ambos os casos é reforçada a importância de considerar o mieloma múltiplo como hipótese diagnóstica em doentes jovens com fraturas vertebrais não traumáticas. A vertebroplastia é apresentada como procedimento diagnóstico, pela possibilidade de biópsia óssea concomitante, e terapêutico nestes doentes, ao permitir uma redução significativa da dor, sem interferir com o tratamento médico subsequente necessário nestes casos.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto Jovem; Mieloma Múltiplo; Vertebroplastia

ABSTRACT

Multiple Myeloma is a malignant plasma cell neoplasm, more common in patients older than 65-years-old, that can also affect young individuals. It is commonly associated with bone affection and can present as a vertebral fracture. In the last scenario patients can complain of pain not amenable with traditional painkiller drugs and in these cases surgical treatment is a valuable option. Vertebroplasty is as a less invasive surgical approach, important in both management of pain and in prevention of further vertebral collapse.

We report two cases of young patients brought to the emergency service with complaints of lumbago. A vertebral fracture due to a previously undiagnosed multiple myeloma was identified. Both patients presented pain not

1. Serviço de Ortopedia, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal. 2. Serviço de Medicina Interna, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal. 3. Serviço de Ortopedia, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal. 4. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

treatable with painkiller drugs that improved significantly after a vertebroplasty procedure. In one of the cases a concomitant spine biopsy enabled a definitive diagnosis.

These two reports reinforce the importance of taking multiple myeloma into account as a possible diagnosis when studying young patients with non-traumatic vertebral fractures. Vertebroplasty is presented as a diagnostic and therapeutic procedure, enabling a simultaneous bone biopsy and a significant pain release, without an impact in the subsequent medical treatment recommended in these patients.

KEYWORDS: Multiple Myeloma; Vertebroplasty; Young Adult

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia que se caracteriza por proliferação clonal de células plasmocitárias malignas na medula óssea, presença de proteínas monoclonais no sangue ou urina e disfunção orgânica concomitante.^{1,2} Representa cerca de 1% das neoplasias malignas e apenas 37% dos doentes afetados têm menos de 65 anos no momento do diagnóstico, sendo raro antes dos 40 anos.² Considera-se que na maior parte dos casos o mieloma evolua a partir de uma gamopatia monoclonal de significado clínico indeterminado (MGUS).^{1,2} Durante a progressão da doença a afeção óssea é frequente, e 60% das lesões ósseas ocorrem na coluna vertebral, conduzindo frequentemente a fraturas patológicas.³ As vértebras mais habitualmente afetadas situam-se na região dorso-lombar, com 80% das fraturas entre D6-L4, pelo que as dorso-lombalgias podem ser a forma de apresentação da doença, por vezes acompanhadas de mielopatia.⁴ As queixas algicas são muitas vezes refratárias ao tratamento com analgesia sistémica, e múltiplas abordagens cirúrgicas vieram complementar o tratamento destes casos, entre estas as terapias de suporte vertebral, como a vertebroplastia.

A primeira vertebroplastia foi realizada em 1984 em França com o intuito de controlo da dor.⁵ O seu uso disseminou-se rapidamente, sendo atualmente um procedimento ambulatorio realizado em todo o mundo, em patologias benignas e malignas, com o objetivo de estabilização e reforço do corpo vertebral, impedindo o colapso.⁶ Estudos recentes mostraram que o uso de vertebroplastia em doentes com dor intratável secundária a fraturas de compressão no contexto de MM resulta no alívio da dor e melhoria dos scores funcionais.⁷

Neste estudo são descritos 2 casos clínicos de MM em adultos jovens em que a vertebroplastia foi usada com objetivo diagnóstico e terapêutico.

Caso 1

Uma doente do sexo feminino, 38 anos, foi admitida no Serviço de Urgência com queixas de lombalgia com 2 meses de evolução, com agravamento recente. As queixas terão começado no terceiro trimestre de gravidez, com posterior agravamento após o parto distócico por cesariana de um nado vivo. Negava irradiação da dor para os membros inferiores, bem como parestesias ou disestesias. O exame neurológico era normal e apresentava dor à palpação da região lombar mediana e paramediana bilateralmente. A dor foi refratária à terapêutica analgésica com anti-inflamatórios e opioides administrados, pelo que foi realizada uma tomografia computadorizada (TC) da coluna lombo-sagrada que mostrou infiltração tumoral difusa com lesões osteolíticas, sugerindo metastização tumoral ou mieloma múltiplo, associada a fraturas de 3 vértebras lombares (L1, L2 e L4), sem recuo significativo do muro posterior (Fig. 1). Foi subsequentemente realizada ressonância magnética (RM) que revelou edema medular associado das fraturas de L2 e L4, colocando a possibilidade destas de serem de lesões recentes (Fig. 1). O estudo analítico realizado demonstrou uma anemia normocítica, normocrômica e elevação da velocidade de sedimentação, sem outras alterações, nomeadamente sem disfunção renal, e a doente foi internada. O estudo subsequente confirmou a presença de gamopatia monoclonal de tipo IgA de cadeias leves *Kappa* com plasmocitose medular de 30-40% e beta 2-microglobulina 3,5 ug/mL, que permitiu o diagnóstico de MM IgA/K estágio IIa.

A doente iniciou quimioterapia (QT) com esquema VTD (bortezomib + dexametasona + talidomida), mantendo contudo queixas algicas lombares, permanecendo dependente de analgesia múltipla aos 15 dias de evolução desde a admissão. Deste modo, e após discussão multidisciplinar, entre Medicina Interna, Radiologia e Ortopedia, foi submetida à reali-



FIGURA 1. Caso 1 - TC lombar (1) – cortes sagitais, mostrando fraturas compressivas de L1, L2 e L4, sem recuo significativo do muro posterior. RM coluna vertebral (2) e coluna lombo-sagrada (3), mostrando fraturas vertebrais L1, L2 e L4, com edema medular evidente na fratura de L4.



FIGURA 2. Caso 1 - Radiografia pós-operatória, mostrando adequado preenchimento vertebral nas vértebras em que foi realizada vertebroplastia (L2 e L4).

zação de vertebroplastia percutânea das vértebras L2 e L4, sendo estas as que apresentavam maior risco de colapso. A intervenção decorreu sem intercorrências, verificando-se um adequado preenchimento vertebral pelo cimento injetado (Fig. 2). No pós-operatório manteve lombostato e iniciou plano

de reabilitação prescrito por Medicina Física e Reabilitação, tendo apresentado melhoria progressiva das queixas lombares, que permitiu reabilitação funcional e independência progressiva da analgesia inicialmente prescrita. Teve alta aos 23 dias de internamento, com regressão completa das queixas álgicas, sem necessidade de analgesia, mantendo esquema de QT prescrita. Foi orientada para seguimento noutra unidade hospitalar.

▲ Caso 2

Um indivíduo do sexo masculino, 54 anos, em seguimento há um ano em consulta externa de Hematologia para vigilância de MGUS, IgG, cadeias *Kappa*, recorreu à consulta de Ortopedia com queixas de lombalgia e parestesias com irradiação para o membro inferior. Em RM da coluna vertebral realizada um ano antes, não apresentava alterações osteolíticas, pelo que foi medicado com analgesia. Por manutenção das queixas álgicas foi realizado radiografia e TC lombar que revelou a presença de fraturas de L1, L3 e L4, com características sugestivas de fraturas patológicas (Fig. 3). Foi admitido para estudo, tendo



FIGURA 3. Caso 2 - Radiografia pré-operatória (face e perfil), mostrando fraturas vertebrais compressivas de L1, L3 e L4.

sido colocadas como hipóteses diagnósticas: metástase de uma neoplasia sólida primária oculta ou mieloma múltiplo. Dada refratoriedade da lombalgia à terapêutica analgésica foi proposta a realização de vertebroplastia das vértebras afetadas. No internamento foi submetido a biópsia de medula óssea, com medulograma inconclusivo. Perante a etiologia indeterminada das lesões observadas foi realizada biópsia concomitante às vertebroplastias. O procedimento decorreu sem intercorrências, com biópsia dos 3 níveis cimentados e preenchimento vertebral adequado (Fig. 4). No pós-operatório apresentou melhoria progressiva das queixas álgicas, e teve alta ao 3º dia pós-operatório, apresentado controlo da dor com terapia analgésica. A biópsia óssea revelou presença de células marcadas por CD138, com um aumento de plasmócitos, que representavam cerca de 60% da população medular, confirmando o diagnóstico de MM. Iniciou esquema VTD em ambulatório e prosseguiu seguimento noutra unidade hospitalar. Aos 6 meses de pós-operatório apresentava apenas lombalgia residual, com necessidade esporádica de analgesia.

Discussão

Cerca de 15% das fraturas vertebrais em compressão têm causas secundárias, em que se incluem as neoplasias, como o MM. Perante uma fratura vertebral sem história de traumatismo deve ser realizado

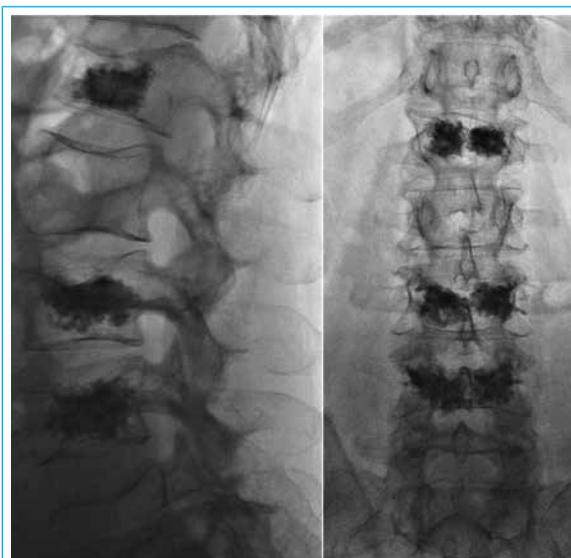


FIGURA 4. Caso 2 - Radiografia intra-operatória, confirmando adequado preenchimento das vértebras L1, L3 e L4.

um estudo apropriado, inicialmente com estudo analítico sérico e urinário, complementado por exames subsequentes, na tentativa de identificar a etiologia da lesão.⁸

Adicionalmente, as características imagiológicas da vértebra fraturada são importantes no diagnóstico diferencial, podendo indiciar qual a causa da lesão. Tal como aconteceu no Caso 2, perante uma suspeita diagnóstica significativa no que respeita a uma etiologia secundária para a lesão, sem um diagnóstico definitivo por técnicas menos invasivas, é ainda possível realizar-se biópsia óssea, aberta ou percutânea, esta última guiada por TC ou fluoroscopia. A biópsia óssea percutânea tem uma morbilidade associada significativamente inferior à aberta. A modalidade guiada por fluoroscopia é realizada habitualmente no bloco operatório com o doente sob sedação e apresenta uma taxa de complicações semelhante à biópsia realizada por TC, com uma menor dose de radiação.⁹ O doente do Caso 2 foi submetido a este tipo de biópsia, o que permitiu um diagnóstico definitivo da patologia e o início da terapêutica dirigida.

Perante um doente com fratura vertebral, com dor sustentada após 2-4 semanas de tratamento conservador, é adequado considerar opções adicionais para controlo álgico. Ambos os doentes apresentados mantinham dor refratária à analgesia fixa em altas doses. Nestes casos, estudos prévios mostram que o recurso à vertebroplastia permite um controlo

adequado da dor, com estabilização de mais de um nível vertebral em simultâneo com uma taxa de complicações inferior a 1%.^{6,7,10} Em ambos os casos apresentados observou-se regressão das queixas algicas após o procedimento, o que permitiu a reabilitação funcional e o seguimento da doença neoplásica em ambulatório. Nenhum dos doentes sofreu qualquer complicação.

Apresentamos 2 casos clínicos em que a vertebroplastia foi utilizada para o controlo da dor e estabilização vertebral em doentes com fraturas patológicas decorrentes de lesões de MM. A idade de apresentação do MM nestes doentes demonstra a importância da sua inclusão no diagnóstico diferencial em diferentes faixas etárias. Num dos casos apresentados foi ainda realizada biópsia óssea concomitante, reduzindo assim o número de procedimentos efetuados no mesmo doente.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *New Engl J Med.* 2004;351:1860-73.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *New Engl J Med.* 2011;364:1046-60.
3. Tosi P. Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma: spotlight on spinal involvement. *Scientifica.* 2013;2013:12.
4. Lecouvet FE, Berg BCV, Maldague BE, Michaux L, Latte E, Michaux JL, et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part I. Distribution and appearance at MR imaging. *Radiology.* 1997;204:195-9.
5. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. Note préliminaire sur le traitement des angiomes vertebraux par vertebroplastie acrylique percutanée. *Neuro-Chirurgie.* 1987;33:166-8.
6. Barr JD, Barr MS, Lemley TJ, McCann RM. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine.* 2000;25:923-8.
7. McDonald RJ, Trout AT, Gray LA, Dispenzieri A, Thiel KR, Kallmes DF. Vertebroplasty in multiple myeloma: outcomes in a large patient series. *Am J Neuroradiol.* 2008;29:642-8.
8. Papaioannou A, Watts NB, Kendler DL, Yuen CK, Adachi JD, Ferko N. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *Am J Med.* 2002;113:220-8.
9. Nourbakhsh A, Grady JJ, Garges KJ. Percutaneous Spine Biopsy: A Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg.* 2008;90:1722-5.
10. Tancioni F, Lorenzetti M, Navarria P, Nozza A, Castagna L, Gaetani P, et al. Vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization in multiple myeloma. *Neurol Sci.* 2010;31:151-7.

Mieloma Múltiplo: A Importância do Diagnóstico Atempado

Multiple Myeloma: The Importance of a Prompt Diagnosis

Alexandra Couto¹, Vanessa Palha¹, Teresa Pimentel¹, Narciso Oliveira¹,
Carlos Capela¹, Herlander Marques²

Autor Correspondente: Alexandra Couto [alexandra.couto@hospitaldebraga.pt]

RESUMO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea.

Os autores descrevem o caso de um homem de 70 anos, que recorreu ao Serviço de Urgência com queixas de astenia, anorexia e lombalgia. Foi constatada a existência de anemia e disfunção renal e infeção do trato urinário superior. Iniciou antibioterapia empírica e ficou internado por pielonefrite. Evoluiu com agravamento da função renal, levantando a suspeita de mieloma múltiplo, posteriormente confirmado por estudos adicionais.

Num grupo etário em que a insuficiência renal e a anemia são achados frequentes, é crucial ponderar o diagnóstico diferencial com entidades clínicas mais raras. Neste caso, o diagnóstico atempado permitiu o tratamento antes da lesão irreversível de órgão alvo.

PALAVRAS-CHAVE: Idoso; Mieloma Múltiplo/complicações; Mieloma Múltiplo/diagnóstico

ABSTRACT

Multiple myeloma is a neoplasm characterized by clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow.

The authors report the case of a 70-year-old male, who presented to the emergency department with asthenia, anorexia and low back pain. The diagnostic study revealed anemia, acute renal failure and upper urinary tract infection. He started empiric antibiotic treatment and was hospitalized for pyelonephritis. The patient developed worsening of renal function, rising the suspicion of multiple myeloma, which was confirmed by further study.

In an age group where renal failure and anemia are frequent findings it is crucial to consider differential diagnosis with rare clinical entities. In this case, early diagnosis allowed the treatment before irreversible damage of end-organ.

KEYWORDS: Aged; Multiple Myeloma/complications; Multiple Myeloma/diagnosis

1. Serviço de Medicina Interna, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 2. Serviço de Oncologia Médica, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é definido como uma proliferação maligna de plasmócitos produtores de uma paraproteína monoclonal anômala. É a segunda neoplasia hematológica mais comum depois do linfoma não-Hodgkin.¹ É considerada uma neoplasia da população geriátrica, situando-se a idade média ao diagnóstico entre os 65-68 anos.² Tendo em conta o previsível aumento da população acima dos 65 anos, é expectável que a incidência de MM aumente nos próximos anos.

Historicamente, o MM é caracterizado pela combinação de manifestações clínicas clássicas, com atingimento mais frequente de alguns órgãos-alvo, designadas por CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas). A apresentação clínica dos doentes com MM é muito variável, incluindo dor óssea, fraturas patológicas, astenia, anemia, infeção, hipercalcemia e insuficiência renal. O diagnóstico é incidental em cerca de 30% dos casos.³

Têm sido realizados progressos consideráveis no diagnóstico e tratamento do MM. A sobrevida média da doença duplicou como resultado de uma melhor definição da doença e da descoberta de novos agentes quimioterápicos.⁴ O prognóstico do MM depende de fatores do hospedeiro, da carga tumoral, da biologia (anomalias citogenéticas) e da resposta à terapêutica. Recentemente foi revisto o Sistema de Estadiamento Internacional (R-ISS), que combina marcadores de carga tumoral (albumina, β -2 microglobulina) com marcadores biológicos de agressividade (citogenética de elevado risco e elevação da lactato desidrogenase sérica).⁵ Devido à heterogeneidade das alterações genéticas e moleculares envolvidas na sua fisiopatologia, o MM é uma doença extremamente variável do ponto de vista de apresentação clínica e evolução, mas com as novas formas de tratamento a sobrevida mediana passou de três para quase seis anos.⁶

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 70 anos, caucasiano. Apresentava antecedentes patológicos de hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular, síndrome de apneia obstrutiva do sono (sob pressão positiva contínua

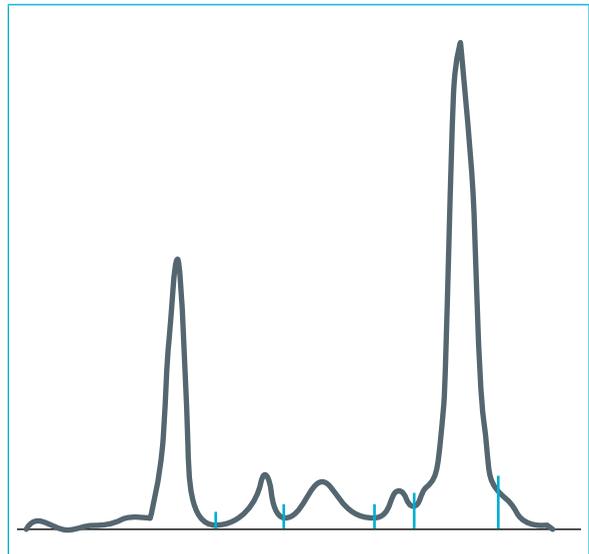


FIGURA 1. Pico monoclonal do tipo IgA/kappa na zona beta 2.

nas vias aéreas /*continuous positive airway pressure* - CPAP no domicílio), hiperuricemia e doença renal crónica estágio 3. Encontrava-se medicado em ambulatório com furosemida 80 mg/dia, lisinopril 20 mg/dia, linagliptina 5 mg/dia, alopurinol 100 mg/dia e varfarina.

Recorreu ao Serviço de Urgência no dia 30 de julho de 2016 por astenia e anorexia com um mês de evolução. Associadamente referia lombalgia, sem irradiação e sem disestesias dos membros inferiores. Referia também agravamento do padrão de dispneia habitual nas últimas 48 horas. Negava febre, tosse ou expetoração. Sem queixas gastrointestinais ou geniturinárias.

Ao exame físico destacava-se palidez mucocutânea; polipneia em repouso, sem outros sinais de dificuldade respiratória; auscultação cardíaca com taquicardia, arritmia e sem sopros audíveis; auscultação pulmonar com sons diminuídos em ambas as bases pulmonares e com crepitações bibasais; abdómen globoso, depressível, indolor, sem defesa ou sinais de irritação peritoneal, sem massas ou organomegalias palpáveis; membros inferiores com edema até à raiz da coxa; sinais vitais: temperatura auricular de 39,4°C; tensão arterial de 148/67 mmHg, pulso 106/minuto, saturação periférica por oximetria digital em ar ambiente de 86%.

Laboratorialmente, salientava-se a presença de anemia macrocítica (Hb 7,4 g/dL, VGM 100,9 fL), agravamento da função renal com ureia sérica de 167 mg/dL

TABELA 1. Resultados laboratoriais.

Parâmetro	Resultado	Valor referência
Cálcio sérico (corrigido para albumina)	12,9 mg/dL	8,8-10,1
Albumina	1,8 g/dL	3,4-5,0
Proteínas totais	9,7 g/dL	6,4-8,2
LDH	139 U/L	87-241
Beta-2 microglobulina	42 003 ng/mL	1090-2530
VS	64 mm/h	1-15
IgA	5000 mg/dL	70-400
IgG	216 mg/dL	700-1600
IgM	<5,3 mg/dL	40-230
Cadeias leves séricas <i>kappa</i>	1870 mg/dL	170-370
Cadeias leves séricas <i>lambda</i>	27,50 mg/dL	90-210
Quociente K/L	68,00	1,35-2,65

e creatinina de 4,7 mg/dL e elevação acentuada do pro-BNP (17,558 pg/mL). Proteína C-reativa de 10,4 mg/L, sem leucocitose. A TC abdominal revelou espessamento do urotélio a nível dos bacinetes, com densificação da gordura peri-renal bilateralmente; o conjunto das alterações evocando a hipótese de infecção do trato urinário superior.

Iniciou antibioterapia com ceftriaxona 2 g/dia e foi realizado suporte transfusional com uma unidade de glóbulos vermelhos. Ficou internado no Serviço de Medicina Interna para compensação clínica do quadro de insuficiência cardíaca e da agudização da doença renal crônica em provável contexto infeccioso e para estudo etiológico da anemia.

No segundo dia de internamento, o estudo analítico revelou agravamento franco da função renal com creatinina sérica de 6,0 mg/dL e manutenção da anemia (transusão não rentável), pelo que se prosseguiu no estudo etiológico. Hemoculturas e urocultura com isolamento de *Escherichia coli* sensível à antibioterapia instituída. A eletroforese das proteínas séricas evidenciou gamapatia monoclonal, com pico monoclonal na região beta-2 IgA *kappa* (Fig. 1).

Perante o diagnóstico provável de mieloma múltiplo foram pedidos exames complementares para diagnóstico e estadiamento (Tabela 1). O estudo radiológico do esqueleto não mostrou lesões ósseas líticas.

A biópsia óssea revelou infiltração intersticial e micronodular por plasmócitos e a imunofenotipagem

e citometria de fluxo do aspirado medular revelou a presença de 46,8% de plasmócitos, dos quais 99,5% clonais para as cadeias *kappa* citoplasmáticas das imunoglobulinas e com o fenótipo CD56 positivo, CD38 débil, CD19 negativo, CD45 negativo. O estudo do cariótipo e a OncoFISH não detetaram alterações cromossômicas.

Foi assim estabelecido o diagnóstico de mieloma múltiplo IgA/*kappa*, estágio IIIB de Durie & Salmon e estágio 3 do ISS, tendo o doente sido transferido para o Serviço de Oncologia. Foi iniciado tratamento de suporte com dexametasona em alta dose, bisfosfonato e alopurinol, seguido de quimioterapia com esquema VMP (bortezomib-melfalano-prednisolona). A terapêutica foi bem tolerada, apresentando o doente uma boa resposta clínica. Atualmente com melhoria da função renal, com creatinina de 1,5 mg/dL e recuperação de Hb de 7,8 para 10,8 g/dL.

Discussão

As doenças hematológicas na população mais idosa representam um desafio diagnóstico na prática clínica e o mieloma múltiplo é um exemplo paradigmático. Tal acontece porque muitas vezes se desenvolve de forma insidiosa e silenciosa, sem um quadro sindrômico específico. As características CRAB são bastante inespecíficas na faixa etária dos doentes com MM, evocando inúmeros diagnósticos diferenciais.

No caso clínico em questão, o doente apresentava pluripatologia crônica e sintomas que poderiam ser interpretados como estando na dependência dessas comorbidades, com sintomatologia exacerbada no contexto da infecção. Contudo, o agravamento desproporcional da anemia e da insuficiência renal, refratários à terapêutica instituída, impulsionou a procura de diagnósticos alternativos. A tríade infecção-insuficiência renal-anemia apresentada pelo doente levantou a suspeita de discrasia de plasmócitos e foi, assim, possível o diagnóstico e o início do tratamento em tempo útil.

A anemia é a complicação hematológica mais comum nos doentes com MM, estando presente em cerca de 70% dos casos. Os mecanismos fisiopatológicos da anemia do MM são os mesmos da anemia da doença crônica, salientando-se: diminuição da sobrevida

dos eritrócitos, resposta medular inadequada e distúrbio do metabolismo do ferro.⁷

A insuficiência renal é uma complicação comum do MM. Cerca de 50% dos doentes têm lesão renal aguda aquando do diagnóstico e até 5% irão necessitar de diálise.⁸

A incidência de infeções encontra-se aumentada, resultante da imunodeficiência causada pela diminuição na produção de imunoglobulinas normais. Os micro-organismos mais frequentes são os Gram-negativos, o *Streptococcus pneumoniae* e o *Staphylococcus aureus*. Os locais mais comuns de infeção são o trato urinário (31%), o trato respiratório (29%) e a corrente sanguínea (12%).⁹ Em 10% dos casos de mieloma múltiplo recém-diagnosticado está descrita uma mortalidade precoce (até 60 dias após o diagnóstico), frequentemente no contexto de intercorrências infecciosas.¹⁰

A suspeita precoce de MM permite um diagnóstico atempado e melhor controlo sintomático dos doentes. Portanto, a mudança de paradigma na abordagem desta neoplasia hematológica terá de passar por iniciar tratamento antes da lesão irreversível de órgão, nomeadamente o rim, e para tal o médico terá de ter em conta as manifestações subclínicas da doença.

CONFLITOS DE INTERESSE: O autor HM declara que prestou consultadoria para as empresas Jansen-Cilag, Celgen e Amgen. Os restantes autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Pratt G, Bowcock S, Chantry A, Cook G, Jackson G, Lai M, Low E, et al. Time to redefine myeloma. *Br J Haematol*. 2015;171:1-10.
2. Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:272-8.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538-e48.
4. Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016;91:90-100.
5. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e418-23.
6. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33:2863-9.
7. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalized medicine. *Lancet Oncol*. 2011;12:617-9.
8. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:43-51.
9. Larsen JT, Kumar S. Evolving paradigms in the management of multiple myeloma: novel agents and targeted therapies. *Rare Cancers Ther*. 2015;3:47-68.
10. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:360-76.

Múltiplos Tumores Primários: A Importância das Consultas de Vigilância em Oncologia

Multiple Primary Cancer: The Relevance of Follow-up in Oncology

Manuela Bernardo¹, Ascensão Santos², Elizabete Ouakinin³, Ana Afonso⁵, Isabel Serrano⁴,
Leonor Ribeiro¹, Orlando Nunes¹

Autor Correspondente: Manuela Bernardo [manuela.bernardo@jmellosaude.pt]

RESUMO

A existência de múltiplos tumores primários no mesmo indivíduo é um achado cada vez mais comum, para o qual os oncologistas devem estar atentos. Decorre do facto da longevidade destes doentes ser cada vez maior, da presença de fatores de risco comuns, fatores genéticos e da própria terapêutica utilizada. Na sua maioria, são metácrónos, menos frequentemente síncronos. Tumores quádruplos ou quántuplos são raros, estando descritos em menos de 0,1% da população. Despiste sintomático e observação cuidada regular podem detetar neoplasias posteriores em fase precoce, levando à cura, sendo um dos objetivos das consultas de vigilância nos sobreviventes.

Apresenta-se um caso de doente com cinco tumores primários, dois dos quais síncronos, em que a vigilância clínica permitiu o tratamento atempado.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Neoplasias Primárias Múltiplas

ABSTRACT

The occurrence of multiple primary cancers on the same patient is being frequently reported, and is a subject for what oncologists should be aware of.

Longer survival of cancer patients as part of novel therapeutic measures and more specific and directed therapies, linked to knowledge of important molecular and genetic factors, altogether prolong lifespan of patients and create natural field for new tumors to occur.

Mostly are metachronous, less commonly synchronous. Four or five multiple primary tumors on the same patient are extremely rare entities, being described in less than 0,1%.

Careful and regular medical follow-up, with special attention to possible symptoms and physical signs can detect second, third, and so on, primary neoplasia in early phases, this being one of the aims of care for cancer survivors.

We present a clinical case of a female patient with five primary tumors, two of them synchronous, where medical follow-up allowed early detection and effective treatment of them all.

KEYWORDS: Adult; Neoplasms, Multiple Primary

1. Instituto CUF de Oncologia - Hemato-Oncologia, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. 2. Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Cascais, Cascais, Portugal. 3. Serviço de Cirurgia Plástica, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. 4. Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Cascais, Cascais, Portugal. 5. Instituto CUF de Oncologia - Anatomia Patológica, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

Introdução

Os avanços na detecção e tratamento da doença oncológica em geral têm levado ao aumento significativo do tempo de vida destes doentes. Estima-se que a mediana de sobrevivência atual para todos os doentes com neoplasia seja de cerca de 6 anos.¹

A vigilância clínica dos sobreviventes permite a detecção de eventual recidiva do tumor primário e avaliar possíveis complicações tardias da terapêutica, mas também detetar segundas neoplasias.

O número de doentes com múltiplos tumores primários (MTP), tem vindo a aumentar rapidamente nos últimos anos. Nos EUA, um em cada seis novos diagnósticos de cancro ocorre em sobreviventes de outra doença oncológica.²

Não são claros os mecanismos patogénicos dos MTP. Podem refletir sequelas tardias do tratamento, bem como o efeito de fatores relacionados com o estilo de vida, exposição ambiental, fatores individuais e combinações de várias influências, incluindo interações genéticas e destas com o ambiente.³ O envelhecimento da população e a melhoria das técnicas diagnósticas são também um fator contributivo.

Os MTP são definidos como síncronos se surgem a menos de 6 meses do tumor primário, ou metácrónos se ocorrem após esse período.⁴

Os tumores triplos são menos comuns, ocorrendo em cerca de 0,5% da população, e os quádruplos ou quádruplos são ainda mais raros, estando descritos em menos que 0,1%.⁵

Alguns tipos de tumor primário aumentam o risco de segundos tumores, do mesmo tipo histológico ou diferente. Um estudo dinamarquês de base populacional durante 28 anos,⁶ concluiu que o excesso de risco é maior para tumores do mesmo tipo histológico do que para outros tipos (2,2 vs 1,1).

No caso dos tumores do cólon, em cerca de 40% dos sobreviventes foram detetados segundos tumores, quer no cólon quer noutra local primário,⁷ sendo essa probabilidade 15% superior à população em geral. O risco varia conforme a localização mais ou menos distal do tumor primário, embora com resultados diferentes conforme os estudos.^{8,9}

Apresenta-se o caso duma doente com neoplasia do cólon em estágio III já com antecedentes de carcino-

ma do colo do útero *in situ*, em que são diagnosticados três novos tumores, dois deles síncronos.

Caso Clínico

Doente leucodérmica, observada em consulta de Oncologia em novembro de 2003, com 65 anos, com o diagnóstico de neoplasia da sigmoideia, operada em outubro de 2003, em estágio III, para efetuar tratamento adjuvante.

Fumadora até 20 anos antes, cerca de 20 a 30 unidades-maço/ano, hysterectomizada aos 37 anos por carcinoma *in situ* do colo do útero. Colectectomizada por litíase biliar. Diverticulose cólica.

Avô paterno com neoplasia do canal anal, pais filhos únicos, sem irmãos. Uma única filha, todos sem patologia relevante.

Referia cerca de 2-3 meses antes da cirurgia queixas de dores abdominais e alterações do trânsito intestinal inespecíficas, mais tarde retorragias. Detetada ligeira anemia ferropénica, sendo efetuada retossigmoidoscopia, que revelou neoformação vegetante e friável aos 20 cm da margem anal, inultrapassável por abranger todo o perímetro intestinal.

Biópsia: adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

Efetuada colectomia segmentar com 15 cm após fixação. A histologia revelou tratar-se de adenocarcinoma moderadamente diferenciado, com limites de crescimento infiltrativos, atingindo a subserosa com <0,5 mm do peritoneu visceral, sem secreção de muco, com angioinvasão, ligeiro infiltrado linfóide peritumoral. Margens sem tumor. (pT3pN2 (7/12) M0 RO - tomografia computadorizada (TC) abdominal e pélvica e radiografia de tórax sem evidência de tumor) - estágio III.

A doente iniciou em dezembro de 2003 quimioterapia adjuvante com regime FUFOL (folinato cálcio e 5-fluoruracilo, d1-5 de 21-21 dias), tendo efetuado 6 ciclos com boa tolerância. A colonoscopia no final do tratamento revelou apenas diverticulose.

Manteve vigilância em consulta de Oncologia, incluindo observação clínica com exames analíticos e imagiológicos periódicos. Em 2008, na sequência de toma de anti-inflamatórios por patologia osteoarticular degenerativa, teve episódio de hemorragia digestiva alta com melenas e efetuou endoscopia alta que revelou apenas erosões gástricas.

Em 2009, em consulta, já de periodicidade anual, a doente referiu novamente queixas de epigastralgias e saciedade precoce, sendo solicitada nova endoscopia alta. Não referia outras queixas, e o exame objetivo revelava apenas nódulo dos quadrantes externos à palpação da mama esquerda. Analiticamente sem alterações.

A endoscopia revelou úlcera do corpo gástrico, na face anterior, com 6 mm de diâmetro, bordos proclivados e regulares. A biópsia mostrou tratar-se de carcinoma pouco diferenciado, com ocasionais células em anel de sinete.

Na mamografia, (exame anterior em 2007, não suspeito) foram confirmadas imagens suspeitas de malignidade a nível da mama esquerda, compatíveis com tumor multicêntrico. Biópsia – carcinoma ductal invasivo HR+.

Efetuiu novos exames de imagem (TC tórax, abdômen e pelvis e cintigrafia óssea), negativos para a existência de doença metastática. Foi submetida em julho de 2009 a gastrectomia total com dissecação ganglionar da grande e pequena curvatura e mastectomia radical modificada esquerda.

Exame histológico da peça de gastrectomia revelou adenocarcinoma pouco diferenciado do corpo gástrico, com invasão de todas as camadas do órgão sem rotura da serosa, infiltrativo (Ming), difuso (Lauren). Angio e neuroinvasão tumoral presentes. Tecido pericárdia e margens livres de tumor. Cerb B2 negativo. (pT2bpN1(1/32) pMx RO V1 - estágio II) (Fig. 1).

Histologia da peça de mastectomia: três tumores com 2,5 x 2; 1,7 x 1,5 e 2,6 x 0,8 cm, distando 3 e 0,5 cm entre si. Em todos se tratava de carcinoma ductal invasivo de grau III, (Fig. 2) com extensas áreas de comedocarcinoma e áreas de carcinoma *in situ* no parênquima adjacente (Fig. 3). Escassa reação linfocitária e desmoplásica.

IHC: 1º tumor: receptores de estrogéneos (RE) 50%, receptores de progesterona (RP) 0%, restantes 2: RE 90%, RP 0%. Cerb B2 negativo nos 3 nódulos. CK5 negativo, marcando apenas as células basais do componente intraductal e comedocarcinoma (pT3(m) pN0 (0/24) pMx – estágio II-B).

Atendendo à simultaneidade de ambas as neoplasias, foi proposto tratamento adjuvante com docetaxel e capecitabina, que efetuou durante 6 meses, com boa

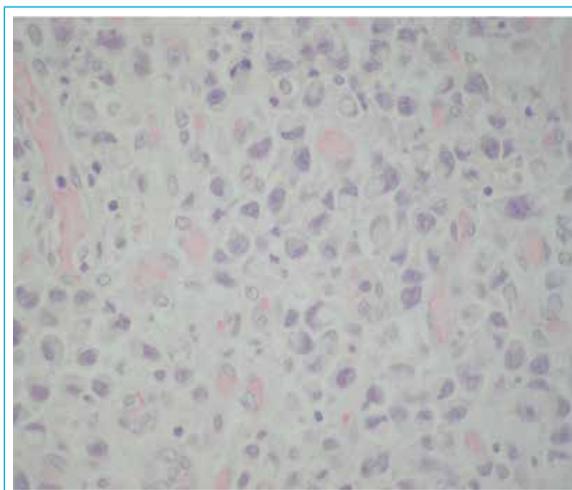


FIGURA 1. Adenocarcinoma gástrico pouco diferenciado, tipo difuso de Lauren com algumas células em anel de sinete H&E 400x.

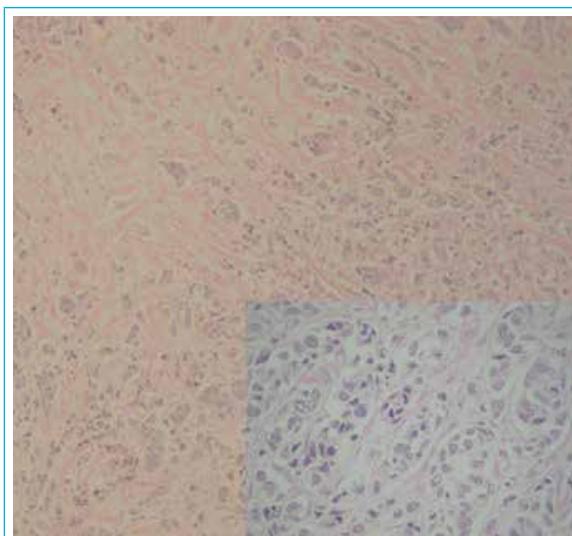


FIGURA 2. Carcinoma ductal invasivo H&E 100x e 400x.

tolerância (71 anos) apenas com mucosite orofaríngea grau II/III e eritema palmoplantar grau II. Seguiu-se hormonoterapia com tamoxifeno oral, em curso. Em nova consulta em novembro de 2012, detetou-se a presença de lesão cutânea papular do canto interno do olho esquerdo, sendo observada em cirurgia plástica, com excisão da lesão. A histologia revelou tratar-se de carcinoma basocelular micronodular e infiltrativo, com margens livres de lesão (Fig. 4).

A doente mantém-se atualmente em primeira remissão completa de todas as neoplasias.

Foi observada em consulta de risco familiar, não tendo sido detetada qualquer alteração de genes, nomeadamente mutação BRCA 1 ou 2.

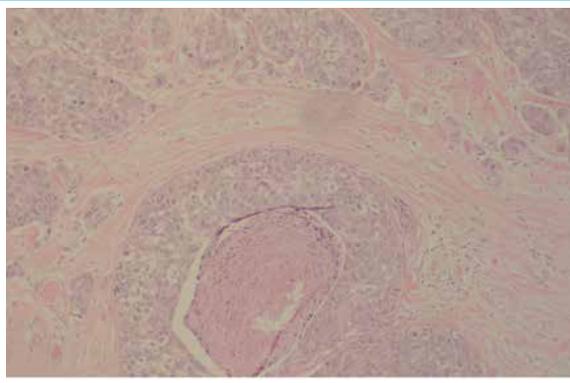


FIGURA 3. Carcinoma ductal *in situ* com necrose tipo comedo, e adjacente componente invasivo. H&E 100x.

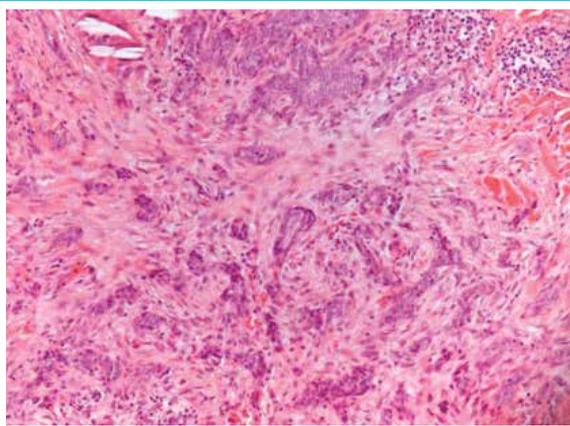


FIGURA 4. Carcinoma basocelular H&E 100x.

Discussão

A vigilância clínica a longo prazo em sobreviventes de neoplasia tem levado ao aumento na deteção de MTP¹⁰ quer do mesmo quer de diferentes tipos histológicos.

A consciencialização deste facto pelos oncologistas é de extrema importância, pois permite a orientação dos alvos de vigilância clínica nas consultas.

Apesar dos fatores de suscetibilidade individual continuarem largamente desconhecidos, vários grupos de doentes podem ser alvo de monitorização mais adequada para tipos particulares de segundas neoplasias, com a ponderação clínica necessária para evitar visitas ou exames fúteis.

Nos casos de tumor primário do cólon, como o desta doente, está descrito um risco aumentado de 1,4 de segunda neoplasia⁷ em especial primária do cólon. Foram igualmente descritos casos de tumores gástricos¹¹ ou da mama,^{8,12} embora não síncronos como neste caso.

Quanto às causas possíveis, tem sido colocada a possibilidade de os tumores do cólon e gástricos terem em comum a origem endodérmica dos epitélios.⁵

A predisposição genética (síndromes familiares como *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* - HNPCC) não foi demonstrada no nosso caso. Não foi testada a existência de instabilidade microsatélite (em avaliação), que poderá ter importância dado o comportamento de cada um dos tumores da doente, a sua boa evolução clínica e sobrevida global, contrastando com a multiplicidade de tumores e agressividade de cada um deles, nomeadamente dos dois síncronos, da mama e estômago. O facto de não se terem detetado mutações BRCA não invalida que no futuro se testem outras anomalias genéticas entretanto descritas.

Referências

1. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2020-25.
2. Parry C, Kent EE, Mariotto AB, Alfano CM, Rowland JH. Cancer survivors: A booming population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:1996-2005.
3. Travis LB. Controversies: therapy-associated solid tumors. *Acta Oncol.* 2002;41:323-33.
4. Moertel GC. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. *Cancer.* 1977;40 (suppl 4):1786-92).
5. Kim JH, Rha SY, Kim C, Kim GM, Yoon SH, Kim KH, et al. Clinicopathologic features of metachronous or synchronous gastric cancer patients with three or more primary sites. *Cancer Res Treat.* 2010;42:217-24.
6. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Associations between first and second primary cancers: a population-based study. *CMAJ.* 2012;184:E57-69.
7. Phipps AI, Chan AT, Ogino S. Anatomic subsite of primary colorectal cancer and subsequent risk and distribution of second cancers. *Cancer.* 2013;119:3140-47.
8. Hemminki K, Li X, Dong C. Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:793-8.
9. Evans HS, Moller H, Robinson D, et al. The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. *Gut.* 2002;647-52.
10. Luciani A, Balducci L. Multiple primary malignancies. *Semin Oncol.* 2004;31:264-73.
11. Ahmed F, Goodman MT, Kosary C, Ruiz B, Wu XC, Chen VW, et al. Excess risk of subsequent primary colorectal cancers among colorectal carcinoma survivors, 1975-2001. *Cancer.* 2006;107:1162-71.
12. Enblad P, Adami HO, Glimelius B, Krusemo U, Pahlman L. The risk of subsequent primary malignant diseases after cancers of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer* 1990;65:2091-100.

Neoplasia da Mama: O Epítome da Multidisciplinaridade

Breast Cancer: The Epitome of Multidisciplinary

Miguel Morgado¹, Nuno Oliveira¹, Pedro Carvalho¹, Hugo Queimado¹, Luís Ramos¹, Francisco Rodrigues¹, Inês Leite², Isabel Cerejo², Zita Seabra², Sofia Braga³, Ana Alcazar³, Miguel Campo⁴, Sofia Santos⁴, Immaculada Maldonado⁵

Autor Correspondente: Miguel Morgado [miguel.morgado@hvfx.pt]

RESUMO

Atualmente, muitos países dão preferência à prestação de cuidados de saúde oncológicos por equipas multidisciplinares. Estas estão associadas a uma percentagem significativa de alteração da abordagem terapêutica no cancro da mama.

Apresentamos um caso de uma doente de 56 anos, a quem foi feito o diagnóstico imagiológico e histológico de neoplasia da mama com metastização axilar. Após discussão do caso em reunião multidisciplinar, propôs-se à doente quimioterapia neoadjuvante, seguida de tumorectomia com linfadenectomia axilar e posterior radioterapia. O resultado histológico definitivo revelou remissão tumoral completa.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Comunicação Interdisciplinar; Neoplasias da Mama/cirurgia; Neoplasias da Mama/diagnóstico; Neoplasias da Mama/quimioterapia; Neoplasias da Mama/radioterapia

ABSTRACT

Nowadays a significant number of countries give preference to multidisciplinary teams when it comes to cancer health care. These teams are associated to a significant percentage of course change in breast cancer treatment. We present/report a case of a 56-year-old female patient, to whom was diagnosed axillary-metastasized breast cancer (by means of radiologic and histologic exams). After case discussion in a multidisciplinary meeting, it was proposed neoadjuvant chemotherapy, followed by lumpectomy plus axillary lymph node dissection and finally radiotherapy. The definitive pathology report revealed a pathologic complete response.

KEYWORDS: Adult; Breast Neoplasms/diagnosis; Breast Neoplasms/drug therapy; Breast Neoplasms/radiotherapy; Breast Neoplasms/surgery; Interdisciplinary Communication

1. Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal. 2. Serviço de Imagiologia, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal. 3. Serviço de Oncologia, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal. 4. Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal. 5. Serviço de Radioterapia, Centro Hospitalar Barreiro Montijo, Barreiro, Portugal.

Introdução

A neoplasia da mama é o cancro mundialmente mais frequente em mulheres, sendo responsável por 1,7 milhões de novos casos e 522 000 mortes todos os anos.¹ O diagnóstico precoce, pilar do controlo oncológico, aliado a um adequado estadiamento e tratamento levam à hipótese de cura.¹

O tratamento contemporâneo do cancro da mama tem crescido em complexidade e a modalidade de terapêuticas combinadas tornou-se a norma.²

O conceito de abordagem multidisciplinar da doença neoplásica surgiu no início dos anos noventa, após evidência observacional de melhores resultados em doentes tratados por especialistas dos vários tipos de cancro.³ Em 1995 o relatório Calman-Hine, publicado para lidar com a variabilidade dos cuidados oncológicos na Europa, propôs que todos os doentes deste foro fossem da responsabilidade de cirurgiões especialistas no seu tipo de cancro, trabalhando com colegas em equipas multidisciplinares.³ Concretamente na neoplasia da mama, esta abordagem foi adotada após registo de resultados locoregionais superiores por cirurgiões especialistas em Senologia, nomeadamente com redução de 11-17% do risco de morte.^{3,4} No entanto, com o advento de inovadores meios de diagnóstico, introdução de novas terapêuticas e evolução tecnológica paralelamente, torna-se complexo atribuir a melhoria de resultados à multidisciplinaridade.⁵

Em Inglaterra, uma equipa multidisciplinar é definida como “um grupo de profissionais de diferentes áreas dos cuidados de saúde, que se reúnem (quer fisicamente, quer por telemedicina) para discutirem um doente, sendo cada um capaz de contribuir independentemente para as decisões diagnósticas e terapêuticas”.⁵ São equipas constituídas, idealmente, por cirurgiões, oncologistas, radioncologistas, imagiologistas, anatomopatologistas e enfermeiras especializadas.³ Fomentam a comunicação e coordenação interdisciplinar, favorecendo a tomada de decisões perante as várias opções terapêuticas, após ter sido agregada e revista toda a informação do doente, e tendo sempre em conta as preferências deste.⁴⁻⁶

Os casos clínicos não são apenas apresentados inicialmente, mas sim discutidos ao longo das várias etapas da abordagem diagnóstica e terapêutica, incluindo em situações de recidiva ou progressão da doença.³

Dois estudos retrospectivos realizados nos Estados Unidos em 2001 e 2006 registaram uma alteração da abordagem terapêutica no cancro da mama em 43% e 52%, respetivamente, e um terceiro em 2003 mostrou maior frequência de radioterapia após cirurgia conservadora da mama (em detrimento da cirurgia conservadora apenas), todos após avaliação dos doentes por equipas multidisciplinares.^{2,7,8}

Uma revisão sistemática da literatura realizada pela European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC) em 2014 mostrou como as equipas multidisciplinares estavam associadas a melhor sobrevida e redução do intervalo diagnóstico-terapêutica.^{4,6}

O objetivo deste artigo é a apresentação, acompanhada de pesquisa bibliográfica relevante, do caso de uma doente a quem foi diagnosticada uma neoplasia da mama e que, graças a uma abordagem multidisciplinar, teve a marcha diagnóstica e terapêutica ideais.

Caso Clínico

Apresentamos o caso de uma doente de 56 anos, referenciada à consulta de Senologia do Hospital de Vila Franca de Xira em outubro de 2014, pelo seu Médico de Família, por alterações dos exames imagiológicos de rastreio do cancro da mama, sem alterações ao autoexame mamário. Antecedentes pessoais ou familiares irrelevantes, menarca aos 12 anos, menopausa aos 47 anos, G4 P2 A2, 19 anos de idade da primeira gravidez, amamentação no total de 6 meses e contraceção oral com 8 anos de duração. Ao exame objetivo não apresentava massas visíveis ou palpáveis, alterações da pele, mamilos ou axilas. A mamografia e ecografia mamária realizadas em junho de 2014 revelaram “pequena condensação com microcalcificações, correspondendo a formação sólida hipocogénica na mama esquerda (BIRADS 4 – *breast imaging-reporting and data system*)”.

Após colheita da história clínica, exame objetivo e avaliação dos exames complementares de diagnóstico, foi pedida consulta de Aferição de Imagiologia, realizada na primeira consulta de Senologia. Repetiram-se os exames imagiológicos que confirmaram nódulo no quadrante supero-externo da mama esquerda com 10 x 7 mm (Fig. 1), detetando-se ainda nesta, uma área de assimetria e densificação de morfologia alongada nos quadrantes centrais e presença de adenomegalias na axila homolateral, a maior de 45 x 2,5 mm.

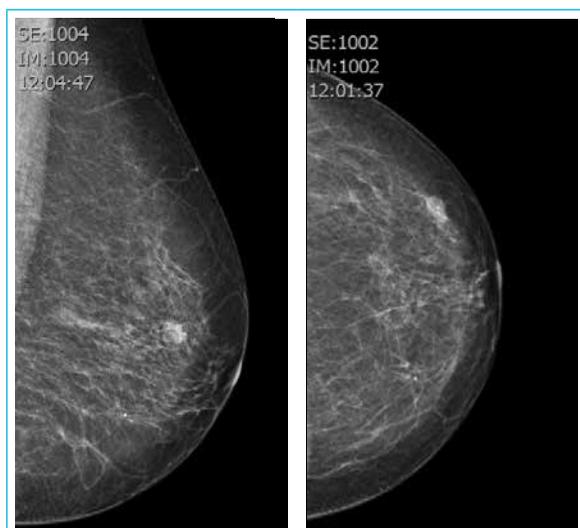


FIGURA 1. Incidências oblíqua e crânio-caudal de mamografia de aferição da mama esquerda.

Na mesma consulta de aferição realizou biópsia ecoguiada do nódulo que revelou um carcinoma invasivo não especificado, grau 3 (classificação de Bloom-Richardson modificada), negativo para recetores de estrogénio/progesterona (RE/RP), positivo para c-erbB-2 (3+) e positivo em 70% para Ki-67.

Por sugestão da Imagiologia foi realizada em novembro de 2014 ressonância magnética (RM) para estadiamento locorregional, que confirmou nódulo com características suspeitas na transição dos quadrantes externos mama esquerda, identificou outros 3 nódulos próximos, mas no quadrante infero-externo da mesma mama, com características idênticas e adenopatias axilares homolaterais compatíveis com metastização axilar, confirmada posteriormente por microbiópsia ecoguiada.

A tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica não mostrou disseminação à distância. O caso foi apresentado pela Cirurgia Geral em novembro de 2014 na consulta de Orientação Multidisciplinar (COM), onde estavam presentes especialistas de Oncologia, Radioncologia, Imagiologia e Anatomia Patológica. Tendo em conta tratar-se de uma doença multicêntrica com axila histologicamente positiva (T1N+M0), acordou-se como abordagem ideal a realização de quimioterapia neoadjuvante (QTNA), seguida de mastectomia/cirurgia conservadora da mama com linfadenectomia axilar, seguida eventualmente de radioterapia (RT).

Em dezembro de 2014, e após marcação das lesões infraclínicas com 2 *clips* por estereotaxia (Fig. 2), ini-

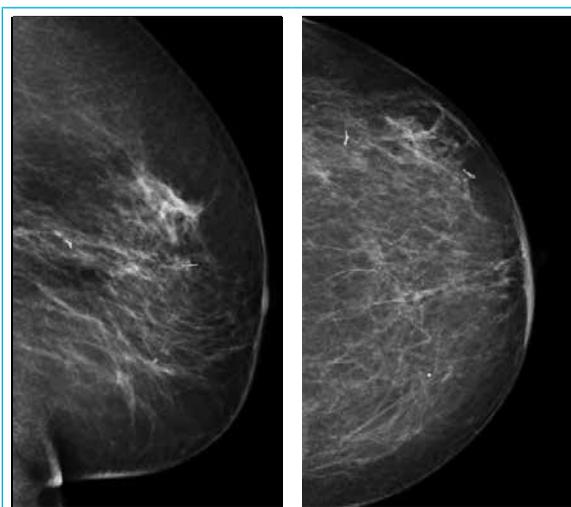


FIGURA 2. Incidências oblíqua e crânio-caudal de mamografia da mama esquerda após colocação de *clips* anteriores à QTNA.

ciou quimioterapia com 5-fluororacil, epirubicina e ciclofosfamida (FEC).

Em março de 2015, efetuou o protocolo de trastuzumab e paclitaxel, tendo voltado, após término, à consulta de Senologia no final de maio. Nesta foi pedida reavaliação imagiológica pré-operatória, cuja ecografia mamária/mamografia não revelaram as lesões visualizadas nos exames anteriores, nomeadamente os nódulos mamários e adenopatias axilares (apenas microcalcificações insuspeitas junto a *clip* anterior), e cuja RM não verificou nódulos suspeitos de malignidade ou adenopatias axilares patológicas. Em julho de 2015, foi feita proposta de tumorectomia com linfadenectomia axilar após nova discussão do caso em COM, proposta que a doente aceitou.

No mesmo mês foi realizada a intervenção cirúrgica após marcação do local dos *clips* colocados previamente à QTNA e das microcalcificações, por estereotaxia com 2 arpões (Fig. 3).

Após tumorectomia, enquanto se aguardava a confirmação da remoção dos *clips* com margens de segurança por mamografia da peça operatória (Fig. 4) e exame anatomopatológico extemporâneo (Figs 5 e 6), procedeu-se à linfadenectomia axilar esquerda nível I e II, tendo sido colocados, na localidade de tumorectomia, *clips* metálicos de referência para RT.

Teve alta ao 2º dia de pós-operatório sem intercorrências.

O exame anatomopatológico definitivo descreveu peça de tumorectomia de 50 g (8 x 2 x 4 cm) sem evi-

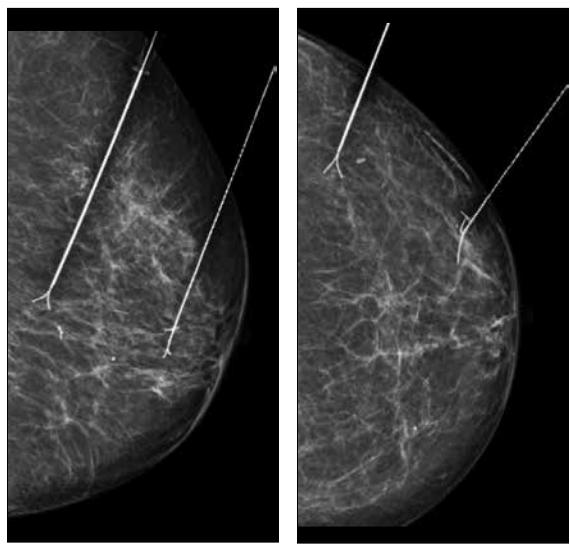


FIGURA 3. Incidências oblíqua e crânio-caudal de mamografia da mama esquerda após colocação de arpões antes da cirurgia.

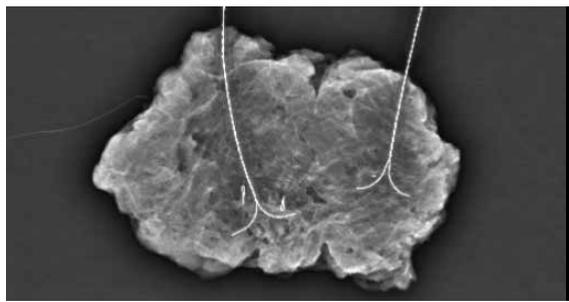


FIGURA 4. Mamografia da peça operatória contendo *clips*.



FIGURAS 5 e 6. Exame anatomopatológico extemporâneo.

dência macro ou microscópica de tumor e isolamento de 12 gânglios sem neoplasia, aspectos consistentes com remissão tumoral completa (ypT0N0).

Em agosto de 2015, na consulta de pós-operatório, apresentava boa evolução, tendo sido novamente referenciada à consulta de Oncologia para reencaminhamento à RT. Esta foi realizada no Centro Hospitalar Barreiro Montijo (nosso hospital de referência para RT), e consistiu num total de 30 sessões (25 + 5 sob a forma de *boost*), com boa tolerância clínica e hematológica, durante os meses de outubro e novembro de 2015. Ainda em novembro voltou à consulta de Cirurgia e Oncologia, onde retomou terapêutica com o anticorpo monoclonal trastuzumab que terminou em abril de 2016, encerrando o ciclo de tratamentos visto não ter indicação para hormonoterapia por imunohistoquímica negativa para RE e RP.

Observada em consulta de Cirurgia de 1º ano de pós-operatório, confirmou-se remissão tumoral completa e um excelente resultado estético da cirurgia conservadora da mama.

▲ Discussão

Apesar dos vários fatores protetores associados (menopausa precoce, multiparidade, amamentação, idade da primeira gravidez), a histologia do tumor desta doente mostrou tratar-se de uma neoplasia agressiva (grau 3, multifocal, negativa para RE/RP e marcadamente positiva para o Ki-67) e o estadiamento revelou metastização axilar, aspetos que condicionaram a abordagem terapêutica, nomeadamente a preferência por QTNA com trastuzumab.

Foi crucial a marcação das lesões com *clips* antes da QTNA, caso contrário não teria sido possível identificá-las posteriormente, contraindicando assim uma cirurgia conservadora da mama.

A marcação dos *clips* com arpões por estereotaxia, realizada pela Imagiologia, possibilitou uma tumorectomia que os englobasse, confirmada em exames histológico e imagiológico extemporâneos.

Finalmente o encaminhamento à RT foi indispensável, sem a qual não teria sido viável uma cirurgia conservadora da mama.

O resultado negativo do exame dos gânglios axilares poderá fazer pensar na hipótese, num futuro pró-

ximo, da realização da biópsia de gânglio sentinela pós-QTNA, eventualmente com marcação prévia do gânglio metastizado com *clip* para posterior excisão, evitando assim a morbilidade associada à linfadectomia axilar, se o exame extemporâneo for negativo.

O facto da RM, exame fundamental no período pré-operatório/pós-QTNA, ter sido realizada noutra hospital atrasou a abordagem cirúrgica, situação que não se verifica atualmente pelo facto do Hospital de Vila Franca de Xira já ter disponível a realização deste exame.

Uma revisão sistemática da qualidade de decisões tomadas em reuniões multidisciplinares confirmou impacto clínico considerável.⁵

Para além da vantagem em termos de conveniência, as reuniões multidisciplinares promovem maior adesão aos parâmetros de qualidade e *guidelines* de abordagem dos diferentes tipos de cancro, influenciando inerentemente os resultados clínicos, nomeadamente na neoplasia da mama no que se refere ao uso de quimioterapia neoadjuvante e radioterapia pós-operatória.^{6,8}

No sentido de melhorar a assiduidade e permitir a presença síncrona das várias especialidades, a telemedicina poderá representar uma alternativa custo-efetiva.⁵

Os cuidados de saúde relacionados com o cancro estão a sofrer uma mudança de paradigma de uma abordagem doença-orientada para uma doente-orientada, em que cada vez mais se valorizam os aspetos psicossociais, qualidade de vida, direitos, comorbilidades e capacidade de sobrevivência do doente.⁷

Por fim, seria interessante incluir o Médico de Família responsável pelo doente nas reuniões multidisciplinares, pois estes têm uma perceção holística do doente e do suporte familiar, que poderá ser benéfica na abordagem da doença oncológica.

Conclusão

Este caso clínico ilustra bem as vantagens da abordagem multidisciplinar, tendo sido fulcral o envolvimento coordenado das várias especialidades médicas para um diagnóstico e terapêutica céleres, que por sua vez culminaram num resultado clínico final ideal: uma remissão tumoral completa.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. World Health Organization – Programmes – Cancer. [accessed April 2016]. Available from: http://www.who.int/cancer/breast_cancer_awareness/en/.
2. Newman EA, Guest AB, Helvie MA, Roubidoux MA, Chang AE, Kleer CG, et al. Changes in surgical management resulting from case review at a breast cancer multidisciplinary tumor board. *Cancer*. 2006;107:2346-51.
3. Bensenhaver J, Winchester DP. Surgical leadership and standardization of multidisciplinary breast cancer care: the evolution of the National Accreditation Program for Breast Centers. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23:609-16.
4. Churilla TM, Egleston BL, Murphy CT, Sigurdson ER, Hayes SB, Goldstein LJ, et al. Patterns of multidisciplinary care in the management of non-metastatic invasive breast cancer in the United States Medicare patient. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160:153-162.
5. Lamb BW, Brown KF, Nagpal K, Vincent C, Green JS, Sevdalis N. Quality of care management decisions by multidisciplinary cancer teams: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2116-25.
6. European Partnership Action Against Cancer consensus group, Borrás JM, Albrecht T, Audisio R, Briers E, Casali P, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer*. 2014;50:475-80.
7. Chang JH, Vines E, Bertsch H, Fraker DL, Czerniecki BJ, Rosato EF, et al. The impact of a multidisciplinary breast cancer center on recommendations for patient management: the University of Pennsylvania experience. *Cancer*. 2001;91:1231-7.
8. Baldwin LM, Taplin SH, Friedman H, Moe R. Access to multidisciplinary cancer care: is it linked to the use of breast-conserving surgery with radiation for early-stage breast carcinoma? *Cancer*. 2004;100:701-9.

O que Esconde a Hemoptise? A Propósito de um Caso

What Hides Hemoptysis? A Case Report

Sara Limão¹, Edgar Moreira², Daniela Ramos³, Florbela Cunha¹, Ana Casimiro⁴

Autor Correspondente: Sara Limão [sara.oliveira@hvfpx.pt]

RESUMO

A hemoptise é rara em pediatria. Pode corresponder à apresentação de uma doença subjacente, pelo que deve ser investigada.

Apresentamos o caso de uma adolescente previamente saudável com episódios de hemoptises, cujo estudo imagiológico revelou bronquiectasias no lobo inferior direito e condensação peribrônquica.

Melhorou sob antibioterapia e ácido aminocaproico. Após estudo etiológico exaustivo, incluindo avaliação hematológica, bioquímica, imunológica, microbiológica, genética e broncofibroscopia, não se identificou causa subjacente.

Bronquiectasias correspondem a dilatação brônquica de evolução progressiva. Perante bronquiectasias num país desenvolvido, suspeita-se de causa congénita. A terapêutica é idealmente dirigida à etiologia, com possibilidade de resolução.

Com este caso, os autores alertam para o facto de as bronquiectasias em idade pediátrica poderem apresentar-se de forma atípica e, muitas vezes, serem idiopáticas.

PALAVRAS-CHAVE: Adolescente; Bronquiectasia; Criança; Hemoptise

ABSTRACT

Hemoptysis is uncommon in paediatric patients and should be investigated, as it may hide an underlying disease.

This case describes a previously healthy adolescent with episodes of hemoptysis. Imaging study revealed bronchiectasis localized to the right lower lobe and peribronchial consolidation.

Treatment with antibioterapy and aminocaproic acid was initiated, with clinical improvement. Detailed etiological investigation was performed (hematological, biochemical, immunological, microbiological, genetic, and broncoscopy), and was negative.

Bronchiectasis refers to bronchial dilatation, with a progressive course. Bronchiectasis occurring in a developed country brings suspicion to a congenital cause. The treatment is ideally directed to the underlying cause, with possible reversibility of bronchiectasis.

This case illustrates that bronchiectasis can be present in an atypical clinical form and are often idiopathic.

KEYWORDS: Adolescent; Bronchiectasis; Child; Hemoptysis

1. Serviço de Pediatria do Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal. 2. Departamento de Pediatria – Hospital Universitário de Santa Maria, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal. 3. Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal. 4. Hospital Dona Estefânia – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Introdução

Define-se hemoptise como sangue de origem no trato respiratório inferior. É pouco frequente em idade pediátrica e pode ser confundida com hemorragia das vias aéreas superiores ou gastrointestinal.^{1,2}

Neste grupo etário, as principais causas são infeções respiratórias, aspiração de corpo estranho e bronquiectasias. Outras etiologias incluem hemangiomas da via aérea, malformações pulmonares congénitas, patologias do parênquima e doenças vasculares pulmonares.

A presença de bronquiectasias localizadas leva a considerar as hipóteses de malformação congénita ou lesão pós-infeciosa. Por outro lado, uma apresentação clínica insidiosa e na adolescência sugere uma doença de evolução progressiva.

O estudo etiológico da hemoptise é fundamental e os exames complementares de diagnóstico devem ser orientados pela suspeita clínica. Contudo, pode haver uma percentagem significativa (7-34%)³ sem causa identificável (hemoptise idiopática).

Na maioria dos casos a hemoptise é autolimitada e o tratamento é o da patologia subjacente. Na hemorragia maciça, potencialmente fatal, a abordagem depende da estabilidade hemodinâmica e pode incluir broncoscopia rígida, embolização da artéria brônquica ou ressecção cirúrgica pulmonar.^{1,2}

Apresentamos um caso de uma doente com bronquiectasias localizadas, cuja apresentação clínica inaugural foi a hemoptise.

Caso Clínico

Adolescente do sexo feminino, caucasiana, 16 anos de idade. Sem doenças infecciosas de relevo e sem hábitos tabágicos, com fenótipo longilíneo, mas bem nutrida. Desde a primeira infância, referência a episódios recorrentes de tosse seca predominantemente vespertina, exclusivos ao período de inverno, sem necessidade de antibioterapia.

Aos 14 anos teve dois episódios autolimitados de tosse e expectoração com sangue vivo, que, após avaliação clínica, laboratorial, radiológica e otorrinolaringológica, foram interpretados como oriundos de foco hemorrágico *minor* na orofaringe.

Ficou assintomática e, cerca de dois anos depois, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por acesso de tosse matutino súbito com toracalgia, acompanhado por hemoptise de sangue vivo com coágulos em quantidade significativa, precedida de expectoração hemoptoica três dias antes. Negava contexto infeccioso, episódio de engasgamento, traumatismo, queixas constitucionais, viagens ou contactos com doentes. Os episódios de hemoptise não coincidiram com cataménios.

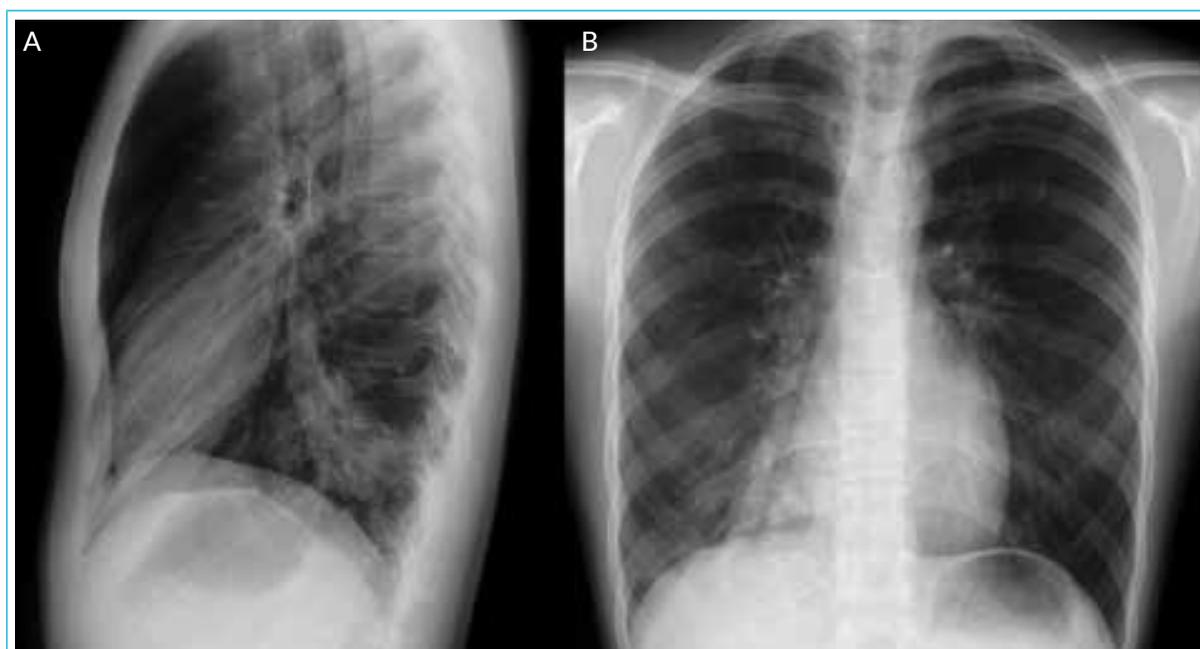


FIGURA 1. Imagens de radiografia de tórax [(A), de perfil; (B), pósterio-anterior].

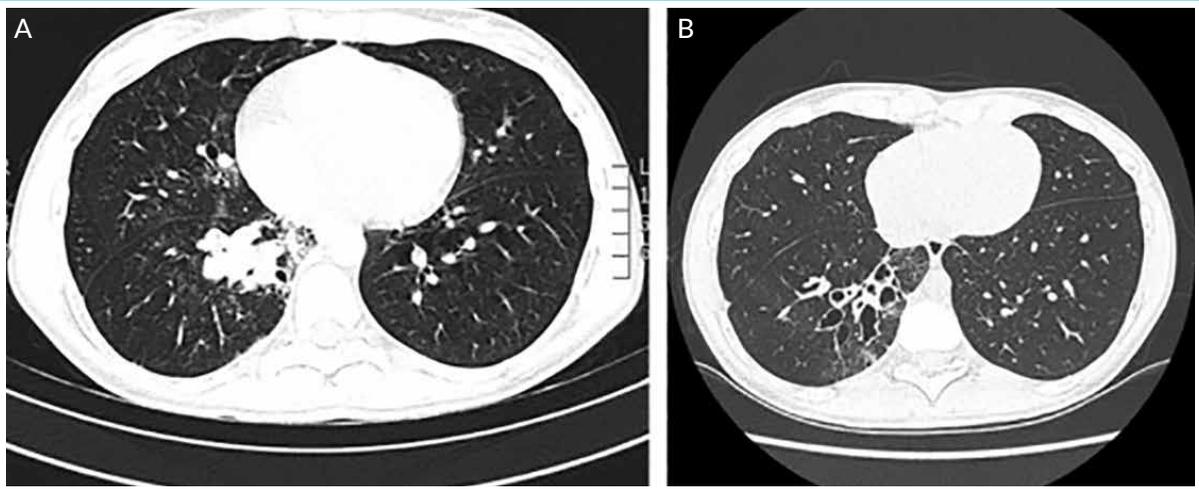


FIGURA 2. Imagens de tomografia computadorizada do tórax [(A), em D1 de internamento; (B), em D9 de internamento].



FIGURA 3. Imagens de broncoscopia [(A), em D5 de internamento; (B), em D9 de internamento].

No SU encontrava-se corada e hidratada, hemodinamicamente estável, normoxêmica, apresentando tosse não produtiva e dor pleurítica anterior na base direita. Sem alterações na auscultação pulmonar. Teve um pico febril isolado (38°C timpânico) no SU.

As radiografias torácicas pósterio-anterior e de perfil evidenciaram hipotransparência heterogênea de limites bem definidos, correspondente ao segmento basal posterior do lobo inferior direito (LID) (Fig. 1). Realizou ecografia torácica, que excluiu a presença de derrame pleural.

Decidiu-se internamento sob amoxicilina-ácido clavulânico, azitromicina, ácido aminocaproico e terapêutica inalada com salbutamol e brometo de ipratrópio.

Fez tomografia computadorizada torácica (TC do tórax), que revelou bronquiectasias com impação mucoide no brônquio inferior direito (BID), e áreas de consolidação alveolar no parênquima adjacente, traduzindo processo broncopneumônico. Em D5, a TC do tórax de alta resolução evidenciou bronquiectasias cilíndricas e saculares no ramo basal interno do LID, sem outras alterações com significado (Fig. 2).

Efetou broncoscopia em D5, que revelou hemorragia brônquica (orifício de entrada do brônquio basal interno do LID ocluído por sangue coagulado), sem visualização de corpo estranho. Restante árvore brônquica sem alterações. Em D9 repetiu broncoscopia, que mostrou mucosa irregular, com múltiplas microfossas punctiformes ao nível do brônquio lobar médio e ramos de divisão, apical, externo, médio

e interno do BID (inflamação grau III). Sem visualização de outras alterações (Fig. 3).

O exame citológico do lavado broncoalveolar (LBA) revelou células cilíndricas ciliadas, macrófagos alveolares, linfócitos e polimorfonucleares. A pesquisa de células neoplásicas, fungos, bacilos álcool-ácido resistentes e *Pneumocystis jirovecii* foi negativa. Em D5, foi relatado LBA com fundo sanguíneo, enquanto a pesquisa de hemossiderina nos macrófagos foi negativa em D9.

Analiticamente, verificou-se estabilidade da hemoglobina (hemoglobina 11,1 - 12,8 g/dL). Sem leucocitose (leucócitos 8,9 - 12 x 10³ /μL), neutrofilia (neutrófilos 3,38 - 8,92 x 10³ /μL) ou elevação da proteína C-reativa (<0,5 - 2,9 mg/dL) significativas. Não apresentou trombocitopenia nem linfocitose. A velocidade de sedimentação variou entre 11 a 26 mm/h. Tempos de coagulação, D-dímeros, gasimetria, provas de função hepática e renal, metabolismo fosfocálcico e perfil lipídico sem alterações.

Os exames bacteriológico, micobacteriológico e micológico da expetoração e do LBA colhido em ambas as broncoscopias foram negativos. Hemocultura sem crescimento. Intra-dermorreação de Mantoux anérgica e *interferon gamma release assay* negativo. O estudo genético para fibrose quística foi negativo para as mutações mais comuns.

A investigação analítica realizada encontra-se resumida na Tabela 1.

Fez ecocardiograma transtorácico, que não revelou alterações. O exame oftalmológico foi normal. Efetuou provas de função pulmonar (curva de débito-volume e capacidade de difusão de monóxido de carbono), ambas normais.

Durante o internamento manteve hemoptises moderadas, sobretudo noturnas, durante uma semana. Esteve sempre apirética e estável do ponto de vista hemodinâmico e respiratório.

Atualmente encontra-se assintomática, com radio-

TABELA 1. Investigação analítica.

Exame	Resultados
IgA	221,31 mg/dL (70-400)
IgG	1305,36 mg/dL (700-1600)
IgM	195,92 mg/dL (40-230)
IgE	54,2 KUI/L (0-100)
ANAs	Negativo
TASO	242 UI/mL (0-200)
Anti-DNase B	291 U/mL (0-200)
Precipitinas <i>Aspergillus</i>	Negativo
RAST <i>Aspergillus fumigatus</i>	Não detetável
Ac. Anti-mieloperoxidase	Negativo
Ac. Anti-proteínase 3	Negativo
Ac. <i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgM/IgG	Negativo/Negativo
Ac. <i>Chlamydia pneumoniae</i> IgM/IgG	Negativo/Positivo
Ac. VIH-1/Ac VIH-2	Não reativo/Não reativo
Vírus respiratórios (PCR)	Rinovírus - Positivo Gripe A genérica, Gripe A H1N1, Gripe A H3, Gripe B, VSR, Adenovírus, Parainfluenza 1, 2, 3 e 4, Enterovírus, Metapneumovírus, Coronavírus grupos 1, 2 e SARS - Negativos
Fenótipo alfa-1-ATT	MM
Prova do suor	54 mmol/L (normal < 50 mmol/L)
Mutações mais frequentes FQ	Negativas

Ig - imunoglobulina; ANAs - anticorpos antinucleares; TASO - anticorpo anti-streptolisina O; Anti-DNase B - anticorpo anti-desoxirribonuclease B; RAST - *radioallergosorbent test*; Ac. - anticorpo; VIH - vírus da imunodeficiência humana; PCR - *polymerase chain reaction*; VSR - vírus sincicial respiratório; Alfa-1-ATT - alfa-1-antitripsina; FQ - fibrose quística; mutações mais frequentes - pesquisa das 36 mutações do gene CFTR mais frequentes na população europeia, e variante IVS8-6.

grafia do tórax melhorada, medicada com fluticasona inalada e em seguimento de consulta.

Discussão

As bronquiectasias correspondem à dilatação anormal da árvore brônquica,^{4,5} classicamente descritas como irreversíveis.⁴⁻⁶ Admite-se a existência de um fator lesivo inicial e consequente alteração do transporte mucociliar, que predispõe à colonização bacteriana crônica, com inflamação persistente e resultante destruição progressiva da parede brônquica, culminando em doença pulmonar obstrutiva crônica.^{6,7}

O sintoma mais comumente associado a bronquiectasias em idade pediátrica é a tosse persistente (80-90% dos casos), tipicamente produtiva, e geralmente auscultam-se ferveores inspiratórios e roncocal sobre as áreas bronquiectásicas.⁸

As hemoptises são reportadas em apenas 4 a 7% dos casos de bronquiectasia na criança.⁹ As alterações estruturais pulmonares que acompanham as bronquiectasias envolvem hipertrofia da vasculatura brônquica, tornando-a mais suscetível à rutura.⁴ Além disso, pode suceder erosão dos vasos sanguíneos adjacentes ao tecido pulmonar inflamado, originando hemoptises de gravidade variável.^{5,8}

Os episódios de exacerbação da doença ocorrem com frequência variável e são desencadeados por infecções respiratórias virais ou bacterianas. Nos adultos, as exacerbações são definidas por aumento da tosse, do volume da expectoração e da sua purulência.⁷ Contudo, estão mal definidas nas crianças.⁷ Nesta doente não é possível identificar com segurança as agudizações características, havendo, porém, períodos de tosse sazonais desde a primeira infância.

A TC do tórax de alta resolução constitui o método de diagnóstico de eleição,^{6,7} por ser mais sensível que a radiografia, tal como ilustrado neste caso. Embora considerada uma entidade rara, com a disponibilidade da TC do tórax, a prevalência de bronquiectasias tem aumentado.⁶

As causas de bronquiectasias são múltiplas, a maioria incluindo uma combinação de obstrução brônquica, infecção e inadequado transporte mucociliar.⁵ Em países desenvolvidos, a fibrose quística constitui a causa mais comum.^{5,8-10} Muitos estudos têm-se focado em outras causas, evidenciando grupos de

doenças genéticas, que abarcam imunodeficiência e obstrução da via aérea.⁹

As bronquiectasias por causa obstrutiva, contrariamente às restantes, são predominantemente localizadas a um lobo pulmonar, tal como aconteceu neste caso. As causas possíveis de obstrução da via aérea, quer congénitas, quer adquiridas (broncomalácia, estenose brônquica, sequestro brônquico, tumor ou aspiração de corpo estranho, entre outras), foram excluídas pelo estudo imagiológico pulmonar e broncofibroscopia.

As causas infecciosas de bronquiectasias são atualmente pouco prevalentes nos países desenvolvidos, devido aos programas de imunização, condições de higiene e disponibilidade de antibióticos. Dentro destas, evidencia-se a pneumonia bacteriana grave ou recorrente.⁷ Embora Portugal seja atualmente um país de baixa incidência de tuberculose, é ainda fundamental a exclusão de infeção por micobactérias.

O tratamento das bronquiectasias deve ser idealmente dirigido à causa subjacente.¹⁰ O tratamento cirúrgico por lobectomia é atualmente raro. Medidas terapêuticas gerais, tais como broncodilatadores inalados e fisioterapia torácica, são muitas vezes empregues, embora com evidência científica limitada em crianças.⁶ Nas exacerbações, deve iniciar-se antibioterapia ativa sobre as bactérias mais comumente implicadas (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*¹⁰). Refira-se, ainda, a evidência crescente de um papel da infeção viral nestas agudizações.¹⁰ Na doente foi identificado o rinovírus nas secreções, sendo este o vírus responsável em quase 50% dos episódios de exacerbação.⁷

O reforço das imunizações, nomeadamente da gripe e antipneumocócica, assim como a abstinência tabágica, são fundamentais para a prevenção de exacerbações.

O prognóstico é heterogéneo, parecendo depender da frequência das exacerbações, com impacto na qualidade de vida e na função pulmonar. As provas de função pulmonar são úteis para avaliar a gravidade da doença.⁴ Estudos imagiológicos recentes sugerem que as bronquiectasias podem ser reversíveis, em estádios precoces, se a causa subjacente for tratada.⁵ Existem, inclusivamente, relatos de resolução de bronquiectasias idiopáticas, após o tratamento precoce de exacerbações e cinesioterapia.

Em conclusão, os autores alertam para o facto de as bronquiectasias poderem não ter a apresentação clínica típica e manifestarem-se por hemoptises, que é sempre um sinal alarmante para o doente e família.

É imprescindível o estudo etiológico exaustivo, pois pode alterar a abordagem terapêutica e o prognóstico.⁷ Em mais de 40% dos casos pediátricos não é identificada uma causa subjacente.^{4,5} Tal poderá estar relacionado com a associação de bronquiectasias a condições genéticas ainda mal conhecidas.

Uma equipa multidisciplinar com Pediatra, Medicina Física e Reabilitação, Imagiologia, Pneumologia e Genética é fundamental na abordagem destes doentes.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Stillwell PC, Kupfer O. Hemoptysis in children. [accessed September 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
2. Batra PS, Holinger LD. Etiology and management of pediatric hemoptysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:377-82.
3. Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2005;72:1253-60.
4. Cohen M, Sahn SA. Bronchiectasis in systemic diseases. *Chest.* 1999;116:1063-74.
5. Fakhoury K, Kanu A. Causes of bronchiectasis in children. [accessed September 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
6. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax.* 2004;59:324-7.
7. Goyal V, Grimwood K, Marchant J, Masters IB, Chang AB. Pediatric bronchiectasis: no longer an orphan disease. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51:450-69.
8. Fakhoury K, Kanu A. Clinical manifestations and evaluation of bronchiectasis in children. [accessed September 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
9. Gould CM, Freeman AF, Olivier KN. Genetic causes of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012;33:249-63.
10. Fakhoury K, Kanu A. Management of bronchiectasis in children without cystic fibrosis. [accessed September 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com>.

Osteomalacia Oncogénica: Tumor Mesenquimatoso Fosfatúrico da Coluna Vertebral

Oncogenic Osteomalacia: Phosphaturic Mesenchymal Tumor of the Spine

Pedro Varanda^{1,3,4,5,*}, Elisabete Ribeiro^{1,*}, Bruno Direito Santos¹, Cecília Sá Barros¹, Ana Raposo², Júlia Amorim⁶, Rui Duarte^{1,3,4,5}, Manuel Vieira da Silva^{1,3,4,5}

Autor Correspondente: Elisabete Ribeiro [elisabete.magalhaes@hospitaldebraga.pt]

RESUMO

A osteomalácia oncogénica é uma entidade rara provocada maioritariamente por tumores mesenquimatosos fosfatúricos tipicamente localizados no esqueleto ósseo craniofacial e apendicular. De apresentação inespecífica e diagnóstico moroso, estes tumores demonstram geralmente um prognóstico favorável quando adequadamente tratados, ainda que a evidência atual para o melhor tratamento seja escassa. Apresentamos um caso de osteomalacia com origem num tumor mesenquimatoso fosfatúrico, de localização atípica, circunscrito à coluna vertebral (L1) num homem de 37 anos, proposto para ressecção cirúrgica após estudo e decisão em consulta multidisciplinar. O tratamento instituído possibilitou a resolução progressiva do quadro clínico e laboratorial aos 8 meses de pós-operatório. Este caso demonstra a importância do reconhecimento e da abordagem multidisciplinar deste tipo de patologias.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Hipofosfatemia; Mesenquimoma; Neoplasias da Coluna Vertebral; Osteomalacia

ABSTRACT

Oncogenic osteomalacia is a rare disease usually triggered by phosphaturic mesenchymal tumors that are located mostly in craniofacial and appendicular skeleton. Despite its nonspecific clinical presentation and challenging diagnosis, if treated, these tumors usually present a favorable prognosis. However there is sparse evidence for the best approach in the current literature. Here, we present a case of osteomalacia due to a phosphaturic mesenchymal tumor located in the spine (L1 vertebrae) of a 37-year-old male that was proposed for surgical management after multidisciplinary study group. Surgical resection has led to progressive clinical and laboratory improvement after 8 months. This case appeals for the awareness of this pathology and its multidisciplinary approach for its best resolution.

KEYWORDS: Adult; Hypophosphatemia; Mesenchymoma; Osteomalacia; Spinal Neoplasms

*Co-primeiros Autores/*Co-first Authors

1. Serviço de Ortopedia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 2. Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto-Douro (CHTMAD), Braga, Portugal. 3. Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho (ECS-UM), Braga, Portugal. 4. Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS), Braga, Portugal. 5. ICVS/3B's - Laboratório Associado. 6. Serviço de Oncologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Introdução

A osteomalácia oncogénica, descrita por Boriani e Campanacci,¹ é uma patologia rara, mais frequente na 4ª década de vida e sem predomínio de género.² Na sua maioria, relaciona-se com a presença de tumores mesenquimatosos fosfatúricos (PMT),³ descritos por McCance *et al*⁴ e Weidner e Santa Cruz.⁵ Estes tumores são normalmente benignos, com apetência para o esqueleto craniofacial e apendicular e, raramente para a coluna vertebral. Produzem peptídeos que originam alteração do metabolismo fosfocálcico, traduzido laboratorialmente por: hiperfosfatúria, hipofosfatemia, hipovitaminose D e elevação da fosfatase alcalina, com normocalcemia e normo ou hipocalciúria.³ A sua apresentação inespecífica, caracterizada por dor localizada em regiões de carga, fadiga, mialgias e fraqueza muscular, alterações da marcha e fraturas de *stress*, culmina num estado de debilitação progressiva e pode atrasar o diagnóstico até cerca de 2,5 anos.^{6,7} No entanto, quando adequadamente reconhecidos e tratados, o prognóstico é favorável, com evolução frequente para a cura.⁶

Caso Clínico

Apresentamos um doente do sexo masculino, de 37 anos de idade com antecedentes de rotura meniscal lateral à direita aos 14 anos, obesidade na adolescência, com redução progressiva do peso corporal por mudança nos hábitos alimentares (IMC atual 20,9), sem história de doença inflamatória ou síndrome de má absorção. O doente foi referenciado à consulta externa de Medicina Interna (doenças autoimunes) em abril de 2015 por um quadro de poliartalgias de ritmo mecânico, com envolvimento preferencial do ombro direito, associadas a fraqueza muscular progressiva e dificuldade na deambulação, com cerca de 1 ano de evolução. Desde o início da sintomatologia, havia referência a múltiplas fraturas de *stress*, envolvendo o colo do fémur e calcâneo direitos e rebordo inferior do sacro, documentadas por tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). O quadro clínico motivou o estudo adicional em consulta externa de Endocrinologia, constatando-se a presença de hipofosfatemia (1,2 mg/dL), hipovitaminose D (19 ng/mL), elevação da hormona paratiroideia (PTH) (164,9 pg/mL) e elevação da

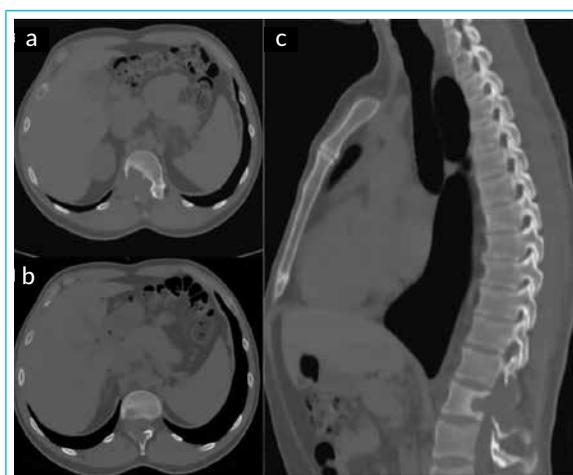


FIGURA 1. TC torácica: vista axial de lesão lítica expansiva intraóssea na vertente do corpo vertebral, pedículo e lâmina direitos L1 (a) com extensão à apófise espinhosa de D12 (b) e redução da amplitude do canal raquidiano e do *foramen* intervertebral D12-L1 à direita em vista de perfil (c).

fosfatase alcalina (160 U/L) com normocalcemia (9,6 mg/dL; 0,83 mmol/L), compatível com osteomalácia, e imagiologia sugestiva com tecido paratiroideu hiperfuncionante ectópico em estudo das paratiroides. Foi iniciada terapêutica de reposição de fósforo e vitamina D sem repercussão significativa nestes mesmos parâmetros (vitamina D 55 ng/mL, fósforo 1,5 mg/dL e PTH 79,60 pg/mL em controlo posterior após 2 meses). No decurso da investigação de uma causa secundária, foi identificada, no estudo por TC torácica, uma lesão lítica expansiva intraóssea na vertente direita do corpo vertebral, pedículo e lâmina direitos de L1, com redução da amplitude do canal raquidiano e do *foramen* intervertebral de D12-L1 à direita compatível com lesão neoplásica (Fig. 1), pelo que foi referenciado para os serviços de Oncologia e Ortopedia.

Aquando da primeira observação pelo Serviço de Ortopedia, o doente apresentava estado geral conservado e sem noção de perda ponderal. Evidenciava uma marcha de base larga com necessidade de apoio para iniciar levantar mas sem apresentar défices neurológicos focais e com preservação dos reflexos osteotendinosos (ROT) dos membros inferiores bilateralmente. Mantinha as alterações analíticas acima descritas.

Foi realizada uma cintigrafia óssea corporal que excluiu a presença de outras lesões hipercaptantes de relevo, bem como o doseamento dos marcadores

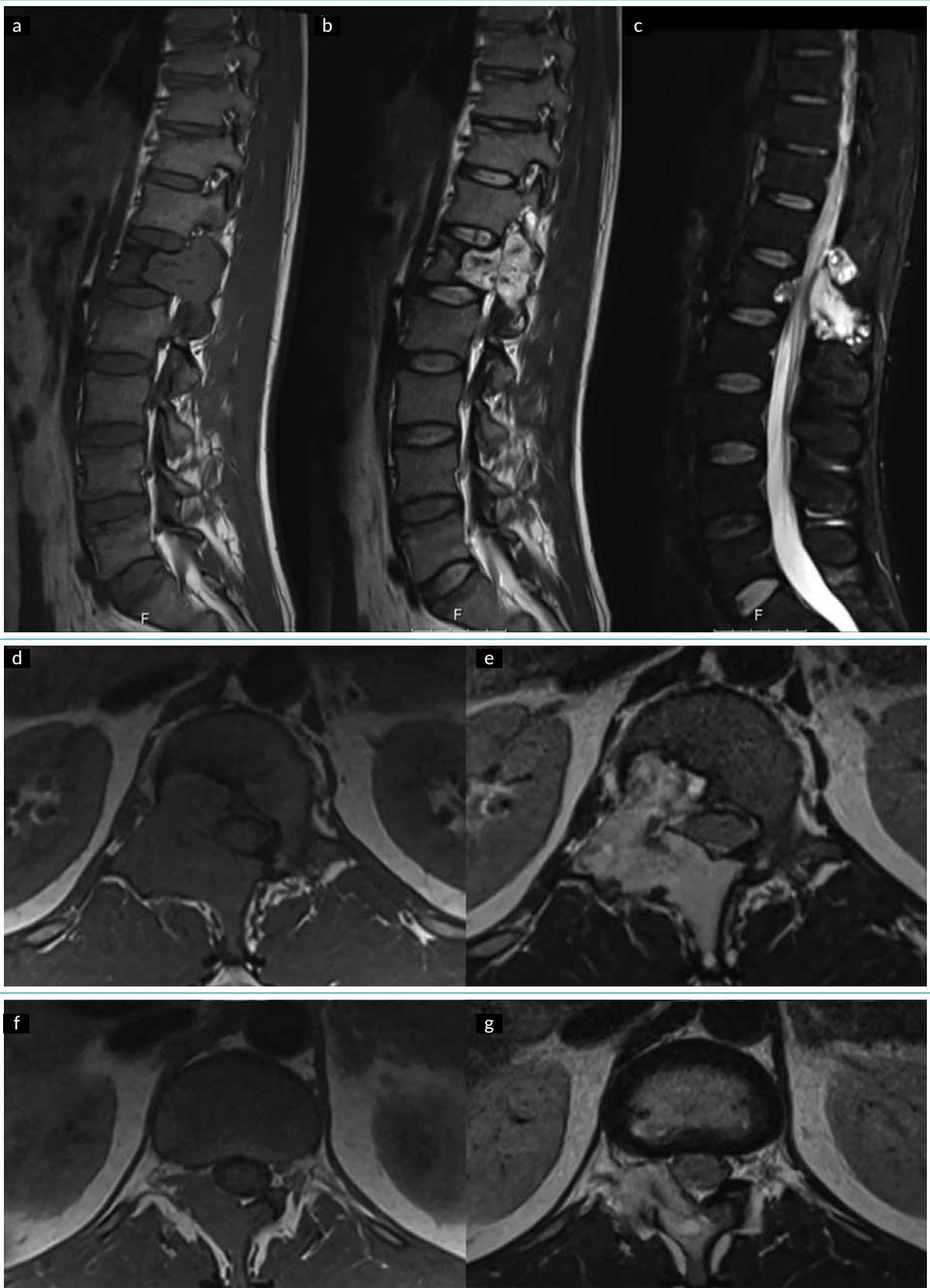


FIGURA 2. RM da coluna vertebral toracolombar: vista de perfil de lesão em D12 e L1 com hipossinal em T1 (a) e hiperssinal em T2 (b) e compressão do cordão medular pelo tumor epidural em vista de perfil com hiperssinal e áreas de componente cístico e hipointensas associadas em T2 STIR (c); vista axial de lesão infiltrativa com atingimento preferencial do arco posterior, apófise espinhosa, lâmina direita e extensão ao corpo vertebral pelo pedículo direito de L1 (d,T1; e,T2) e componente localizado em D12 com atingimento do arco posterior e apófise espinhosa (f,T1; g,T2).



FIGURA 3. Peça de ressecção cirúrgica: elementos posteriores de D12 e L1 (a); hemicorpectomia de L1 em três fragmentos principais (b).

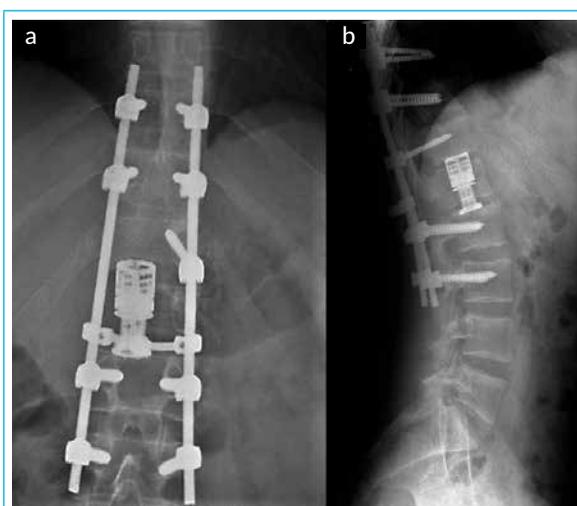


FIGURA 4. Radiografia do período pós-operatório imediato: face (a) e perfil (b) que demonstra artrodese intersomática com colocação de cage em D12-L2 e instrumentação transpedicular bilateral de D10 e D11, transpedicular esquerda de D12 e transpedicular bilateral de L2 e L3.

tumorais (CEA, CA-19.9 e alfa-fetoproteína) e uma biópsia percutânea guiada por TC da lesão em L1, ambos inconclusivos. Procedeu-se ao estudo por RM toracolombar que confirmou a presença de uma lesão infiltrativa localizada em L1 com atingimento preferencial do arco posterior, apófise espinhosa, lâmina direita e extensão ao corpo vertebral pelo pedículo direito com compressão do cordão medular pelo tumor epidural, bem como um componente localizado em D12 com atingimento do arco posterior e apófise espinhosa, com hipossinal em T1 e em T2 STIR (*short tau inversion recovery*) e hipersinal em T2 com áreas de componente cístico e hipointensas associadas (Fig. 2 a-g). Foi realizada uma biópsia ci-

rúrgica incisional, que revelou a presença de células de morfologia epiteloide, por vezes fusiformes, dispostas no seio de estroma com áreas mixoides, com positividade focal para proteína S100 e SMA (*smooth muscle actin*).

A conjugação dos aspetos morfológicos e fenotípicos observados histologicamente² com os achados clínicos, laboratoriais e imagiológicos, tornaram provável a hipótese de diagnóstico de PMT. O doente foi discutido em consulta de grupo de Oncologia, Ortopedia, Neurocirurgia e Anatomia Patológica e foi proposta a exérese cirúrgica do tumor. Tendo em conta o atingimento das zonas anatómicas 8-11 com atingimento extradural (D) pelo estadiamento de Weinstein-Boriani-Biagini (WBB),⁸ foi proposta a ressecção de elementos posteriores de D12-L1 e ressecção *en bloc* da metade direita do corpo de L1.

O doente foi intervencionado sob anestesia geral, posicionado em decúbito ventral em ponte de Wilson e com neuromonitorização. Foi realizada uma abordagem posterior clássica com incisão mediana sobre D10 a L3, dissecação da musculatura paravertebral e exposição até à *pars interarticularis* de D10-L3 bilateralmente. Procedeu-se à osteotomia transpedicular bilateral de L1, apófise articular inferior esquerda e *pars interarticularis* direita de D12 (Fig. 3 a), com libertação do canal medular de acordo com a técnica de Tomita.⁹ Após tentativa de ressecção *en bloc* de L1 sem sucesso, realizou-se a hemicorpectomia direita de L1 em 3 fragmentos principais (Fig. 3 b) com recurso a microscópio, tendo sido possível a preservação das raízes de L1 bilateralmente. Foi realizada também a osteotomia das apófises espinhosas de D12 e L2. Realizou-se uma artrodese intersomática com instrumentação transpedicular em D10-D11-D12 à esquerda, D10-D11 à direita e L2-L3 bilateralmente e suporte anterior com cage de titânio autoexpansível (T2 ALTITUDE Medtronic Golden) previamente preenchida com enxerto ósseo autólogo (Fig.s 4 a, b).

Observaram-se áreas de pleomorfismo celular moderado, com uma figura de mitose em 10 campos de grande ampliação, com positividade para as proteínas SMA e S100, o que é compatível com o diagnóstico de PMT.

No período pós-operatório imediato, o doente evidenciou queixas de hipostesia no território de L1-L3

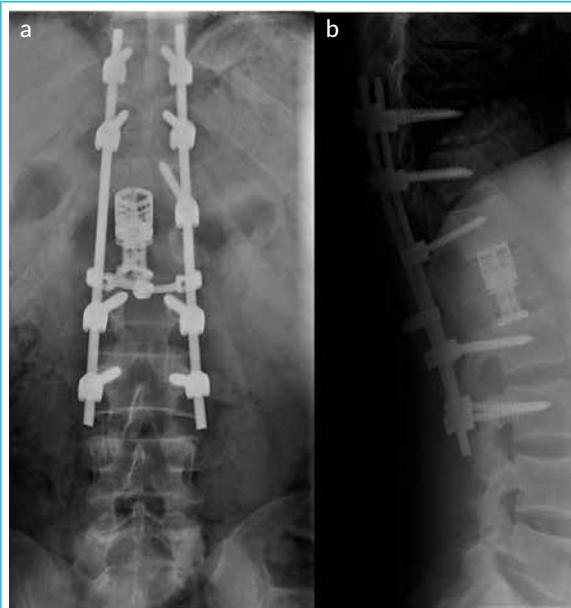


FIGURA 5. Radiografia aos 3 meses de período pós-operatório: face (a) e perfil (b) que demonstra instrumentação bem posicionada.

à direita com uma diminuição da força muscular (grau 3/5 no território de L2 bilateralmente), mas sem erros propriocetivos. Iniciou tratamento fisioterápico no internamento com recuperação progressiva, tendo feito levante ao sétimo dia e iniciado marcha com apoio externo. Realizou uma TC toracolombar, que mostrou o correto posicionamento dos implantes. Teve alta do internamento ao 14º dia de pós-operatório sem registo de complicações. Manteve acompanhamento em consulta externa de Ortopedia, Oncologia, Endocrinologia e Medicina Física e Reabilitação. Aos 2 meses de pós-operatório, realizou uma cintigrafia de receptores da somatostatina com octreotido que não evidenciou focos de captação anómala. Aos 3 meses de pós-operatório, verificou-se uma normalização do fósforo sérico (4,5 mg/dL) e da fosfatase alcalina (116 U/L), com elevação de PTH (100,8 pg/mL) e manutenção de hipovitaminose D (19 ng/mL). Nesta fase do seguimento, apresentava uma evolução franca do padrão de marcha, tendo, no entanto, necessidade de utilização de uma canadiana. Aos 8 meses de pós-operatório, mantém-se com bom estado geral, com recuperação progressiva da força muscular nos membros inferiores (com grau 4/5 bilateralmente) e sem outras alterações de relevo. Radiograficamente, mantém uma instrumentação bem posicionada (Fig. 5 a, b) com sinais de artrodese intersomática.

Discussão

O tratamento ideal de tumores primários é um dos maiores desafios em cirurgia da coluna, por força da sua complexidade, raridade e escassa literatura.¹⁰ A exérese cirúrgica é o tratamento mais adequado para os casos de PMT com origem na coluna vertebral. A ressecção *en bloc* (remoção de peça intacta envolvida por uma cápsula contínua e uma margem alargada de tecido saudável,¹¹ descrita por Stener *et al*,¹² popularizada por Roy-Camille¹³ e Tomita *et al*,⁹ é o método preferencial, pelo menor risco de recidiva, apesar de tecnicamente complexa e potencialmente devastadora, pela agressividade anatómica local e possível dano neurológico.¹⁴ No caso apresentado, optou-se pela ressecção cirúrgica do tumor por via posterior, artrodese intersomática com *cage* expansível e instrumentação transpedicular, obedecendo aos princípios de tratamento oncológico descritos por Enneking *et al*,¹⁵ garantindo a ressecção macroscópica total do tumor. Obteve-se uma melhoria significativa do quadro clínico no período pós-cirúrgico, com progressiva normalização dos achados laboratoriais, como previsto na literatura, apesar da persistência de um hiperparatiroidismo secundário à hipovitaminose D. A ausência de achados na cintigrafia com octreótido, que permite a identificação de receptores de somatostatina expressos pelos PMT,⁷ aponta-nos para a provável resolução do quadro. Ainda assim, e apesar de recidiva local ou metastização dos PMT ser rara (< 5%),^{3,7} é normalmente reconhecida pela monitorização das anormalidades laboratoriais,³ pelo que permanece fulcral o seu controlo subsequente.

Em conclusão, a abordagem e discussão multidisciplinar do caso apresentado foi fundamental para o planeamento e tratamento adequados e resolução inicial. É essencial manter um acompanhamento global de forma apertada e prolongada, como tem vindo a ser realizado, de forma a garantir uma evolução favorável.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica

e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Boriani S, Campanacci M. Osteoblastoma associated with osteomalacia (presentation of a case and review of the literature). *Ital J Orthop Traumatol*. 1978;4:379-82.
2. Reis-Filho JS, Paiva ME, Lopes JM. August 2003: 47-year-old female with a 7-year history of osteomalacia and hypophosphatemia. *Brain Pathol*. 2004;14:111-2, 5.
3. Akhter M, Sugrue PA, Bains R, Khavkin YA. Oncogenic osteomalacia of the cervical spine: a rare case of curative resection and reconstruction. *J Neurosurg Spine*. 2011;14:453-6.
4. Mc CR. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med*. 1947;16:33-46.
5. Weidner N, Santa Cruz D. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer*. 1987;59:1442-54.
6. Gandhi GY, Shah AA, Wu KJ, Gupta V, Shoraka AR. Tumor-induced osteomalacia caused by primary fibroblast growth factor 23 secreting neoplasm in axial skeleton: a case report. *Case Rep Endocrinol*. 2012;2012:185454.
7. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:R53-77.
8. Sundaresan N, Rosen G, Boriani S. Primary malignant tumors of the spine. *Orthop Clin North Am*. 2009;40:21-36.
9. Tomita K, Kawahara N, Baba H, Tsuchiya H, Nagata S, Toribatake Y. Total en bloc spondylectomy for solitary spinal metastases. *Int Orthop*. 1994;18:291-8.
10. Yamazaki T, McLoughlin GS, Patel S, Rhines LD, Fourney DR. Feasibility and safety of en bloc resection for primary spine tumors: a systematic review by the Spine Oncology Study Group. *Spine*. 2009;34(22 Suppl):S31-8.
11. Boriani S, Bandiera S, Donthineni R, Amendola L, Cappuccio M, De Lure F, et al. Morbidity of en bloc resections in the spine. *Europ Spine J*. 2010;19:231-41.
12. Stener B. Total spondylectomy in chondrosarcoma arising from the seventh thoracic vertebra. *J Bone Joint Surg*. 1971;53:288-95.
13. Roy-Camille R, Saillant G, Bissérie M, Judet T, Hautefort E, Mamoudy P. Resection vertebrale totale dans la chirurgie tumorale au niveau du rachis dorsal par voie postérieure pure. Technique - indications. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1981;67:421-30.
14. Amendola L, Cappuccio M, De Lure F, Bandiera S, Gasbarrini A, Boriani S. En bloc resections for primary spinal tumors in 20 years of experience: effectiveness and safety. *Spine J*. 2014;14:2608-17.
15. Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res*. 1986;9-24.

Pancreatite Autoimune

Autoimmune Pancreatitis

Alberto Leite¹, Pedro Nunes Pimentel², Alberto Vieira³, Paulo Bettencourt⁴

Autor Correspondente: Paulo Bettencourt [paulo.bettencourt@jmellosaude.pt]

RESUMO

A pancreatite autoimune é uma condição de descrição recente, que deve ser considerada em doentes com pancreatite como possível etiologia. Apresentamos o caso clínico de um doente com pancreatite aguda sem etiologia identificada. Do estudo efetuado conclui-se o diagnóstico de pancreatite autoimune tipo 2, tendo iniciado terapêutica dirigida com melhoria clínica muito significativa. O caso apresentado ilustra a importância de incluir a pancreatite autoimune na abordagem etiológica das doenças pancreáticas, uma vez que o uso de terapêutica dirigida é diverso e se associa a bons resultados.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Pancreatite Aguda; Doenças Pancreáticas

ABSTRACT

Autoimmune pancreatitis is a condition recently described that should be considered in patients with acute pancreatitis without known etiology. We present an adult patient with acute pancreatitis without identified cause. The diagnostic workup showed a type 2 autoimmune pancreatitis. Treatment was prescribed with significant clinical improvement. This clinical case illustrates the relevance of including AIP in the diagnostic approach to acute pancreatitis. Treatment of autoimmune pancreatitis is associated with generally good prognosis.

KEYWORDS: Adult; Acute Pancreatitis; Pancreatic Diseases

Introdução

O reconhecimento da pancreatite autoimune (PAI) como entidade nosológica é recente. No início deste século a PAI foi definida como doença fibroinflamatória sistémica, não afetando somente o pâncreas mas como sendo uma condição sistémica. Trabalhos ainda mais recentes classificam a PAI em dois subtipos, de acordo com características histopatológicas

e fenótipo clínico. Dentro deste contexto definem-se a pancreatite esclerosante linfoplasmocitária (tipo I) e a pancreatite ducto-central idiopática, ou pancreatite com lesão granulocítica (tipo II).¹⁻⁴ Os dois tipos são clinicamente indistinguíveis, sendo contudo distintos quanto à demografia, serologia, envolvimento de outros órgãos e probabilidade de recidiva. Enquanto a pancreatite linfoplasmocitária está associada a elevações nos títulos de autoanticorpos ines-

1. Unidade de Medicina Interna, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal. 2. Unidade de Gastroenterologia, Hospital CUF Porto, IPO Porto, Porto, Portugal. 3. Unidade de Radiologia, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal. 4. Unidade de Medicina Interna, Hospital CUF Porto, Faculdade Medicina Universidade do Porto, Porto, Portugal.

pecíficos e IgG4, a forma idiopática não se relaciona com marcadores serológicos específicos.⁵⁻⁸

▲ Caso Clínico

Apresentamos o caso clínico de um homem de 57 anos sem antecedentes médicos relevantes que esteve assintomático até maio de 2016. Nesse período iniciou sensação de enfartamento fácil. Viagrou para a Malásia de férias, onde iniciou quadro de diarreia e dor abdominal. Não tinha febre. A diarreia era líquida sem sangue. De volta a casa manteve estas queixas, sendo a dor agravada pela ingestão alimentar. Foi-lhe prescrita levofloxacina, brometo de pinaverium e omeprazol sem melhoria significativa. Realizou gastroscopia, que mostrou gastrite multifocal. Uma ecografia abdominal mostrou edema do pâncreas. Foi admitido no hospital. Apresentava bom estado geral e a diarreia era menos frequente, começando as fezes a ser moldadas, mantendo persistentemente dor epigástrica associada à ingestão alimentar. Durante este período de 2 meses perdeu 6 kg de peso. Na admissão apresentava tensão arterial de 129/92 mmHg e a frequência cardíaca de 57 ciclos por minuto. Estava apirético. No exame abdominal havia indução de dor ligeira na palpação epigástrica. O peso era de 79 kg. Na avaliação analítica apresentava elevação ligeira da amilase (165 U/L) e da proteína C-reativa (CRP) (11,7 mg/L), não apresentava outras alterações, nomeadamente do hemograma ou enzimas hepáticas. Uma tomografia computadorizada (TC) abdominal mostrou um pâncreas heterogêneo globoso sem dilatação do canal Wirsung (Fig. 1). Foi realizado diagnóstico de pancreatite com gravidade Ranson 1. Após reinício de alimentação oral e tolerância teve alta do internamento. Uma semana mais tarde foi readmitido por ressurgimento de dor para controlo sintomático e estudo etiológico. Neste internamento os níveis de amilase eram normais e o único sintoma era dor abdominal despertada pela ingestão alimentar. Como não foi observada litíase na TC nem havia história de alcoolismo, foi realizada uma colangiopancreatografia por ressonância magnética (RM) (Fig. 2). Foram determinados os níveis de IgG4 que eram normais. O estudo de autoimunidade foi negativo. Foi realizada biopsia pancreática com controlo ecográfico, que mostrou lesões inflamatórias crônicas e atrofia das células exócrinas. A estrutura ductal tubular mostrava lesões reativas



FIGURA 1. TC abdominal com contraste e.v. pâncreas tumefacto e hipodenso sem áreas de necrose do parênquima, nem ectasia do Wirsung, nem coleções anómalas peri-glandulares.



FIGURA 2. Colangi-RM: corte coronal em sequência Haste T2 com saturação de gordura Colédoco com normal calibre e de contornos regulares com permeabilidade preservada. Canal de Wirsung com normal calibre e contornos regulares. Sem coleções anómalas peri-glandulares.

associadas a polimorfonucleares neutrofilicos. O estudo por imuno-histoquímica não identificou células marcadas com anti-soro IgG4. Foi realizado o diagnóstico de pancreatite autoimune tipo 2 e iniciada terapêutica com prednisolona com rápida resolução dos sintomas (60 mg/dia). Após três semanas de terapêutica iniciou redução da dose de prednisolona até 5 mg/dia, permanecendo assintomático. No con-

trola ecográfico mantém hipoecogeneidade global do pâncreas mas com resolução da globosidade de corpo e cauda.

▲ Discussão

O diagnóstico diferencial entre a PAI e as demais pancreatopatias, em especial a pancreatite alcoólica, malignidade do pâncreas e das vias biliares, é fundamental, visto que quando a etiologia é autoimune a terapia medicamentosa, se iniciada em tempo útil, é capaz de reverter as alterações morfológicas e funcionais desencadeadas pela doença.^{9,10} A PAI, um processo inflamatório crônico de natureza autoimune, é responsável por até 11% dos casos de pancreatite crônica.

A corticoterapia é atualmente tratamento preconizado para a PAI, embora alguns doentes com PAI melhorem espontaneamente.^{6,9,10} As indicações para tratamento com corticoides nestes doentes são sintomas como icterícia obstrutiva, dor abdominal e a presença de sintomáticas extra-pancreáticas. A dose inicial recomendada de prednisolona para indução da remissão é de 0,6 mg/kg/dia, que deve ser administrada por duas a quatro semanas, sendo reduzida com base nas alterações das manifestações clínicas, exames bioquímicos do sangue. A dose é reduzida para uma dose de manutenção (2,5 a 5 mg/dia). O tratamento com corticoides pode ser necessário em doentes com recaída após a sua suspensão. Atualmente sabe-se que os corticoides podem induzir uma remissão completa da doença: clínica, radiológica e serológica, embora possam ocorrer recidivas após a interrupção da corticoterapia (10% dos casos). O prognóstico da PAI parece ser bom em curto prazo com terapêutica corticoide. Como estamos perante uma condição de descrição recente, os seus resultados a longo prazo são ainda desconhecidos.^{6,9}

▲ Conclusão

O caso clínico descrito ilustra a necessidade de identificar a etiologia nas doenças pancreáticas, com as implicações terapêuticas que daí advêm e que podem modificar profundamente o resultado clínico.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

▲ Referências

1. Ketikoglou I, Moulakakis A. Autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2005;37:211-5.
2. Toomey DP, Swan N, Torreggiani W, Conlon KC. Autoimmune pancreatitis. *Br J Surg.* 2007;94:1067-74.
3. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut.* 2002;51:1-4.
4. Ito T, Nakano I, Koyanagi S, Miyahara T, Migita Y, Ogoshi K, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity: three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1458-68.
5. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001;344:732-8.
6. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1010-6.
7. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnosis criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol.* 2006;41:626-31.
8. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2694-99.
9. Nishino T, Toki F, Oyama H, Shimizu K, Shiratori K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med.* 2006;45:497-501.
10. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2670-6.

Polimialgia Reumática: Uma Causa Desnecessária de Morbilidade no Idoso

Polymyalgia Rheumatica: An Unnecessary Cause of Morbidity in the Elderly

Luciana Sousa¹, Ana Rita Marques¹, Isabel Campos¹, Isabel Apolinário¹, Ilídio Brandão¹

Autor Correspondente: Luciana Andreia Lima de Sousa [luciana.sousa@hospitaldebraga.pt]

■ RESUMO

A polimialgia reumática é uma patologia inflamatória incapacitante, comum no idoso. A apresentação clínica é inespecífica e o diagnóstico de exclusão. Os autores relatam o caso clínico de um doente de 69 anos, género masculino, previamente saudável, que recorre ao Serviço de Urgência por queixas álgicas intensas na cintura pélvica e febrícula, com cerca de 15 dias de evolução. Ao exame físico apresentava-se com dor à palpação das coxas e analiticamente salientavam-se anemia e parâmetros inflamatórios elevados. Após exclusão de outra patologia assumiu-se o diagnóstico de polimialgia reumática, tendo sido iniciada corticoterapia em baixa dose. Passados dez meses encontrava-se assintomático, sem tratamento e sem recorrência de doença.

PALAVRAS-CHAVE: Idoso; Morbilidade; Polimialgia Reumática/diagnóstico; Polimialgia Reumática/tratamento; Resultado do Tratamento

■ ABSTRACT

Polymyalgia rheumatica is a debilitating inflammatory disease, common in the elderly. Clinical presentation is unspecific so other diseases must be excluded. The authors report a case of a 69-years-old male, previously healthy, arising to the emergency department, complaining of severe pelvic pain and fever, with about 15 days of evolution. On physical exam, he presented pain on palpation of thighs and analytically he had anemia and elevated inflammatory parameters. After exclusion of other diseases, polymyalgia rheumatica was presumed and corticosteroid therapy was initiated at a low dose. After 10 months, he was asymptomatic without treatment or disease recurrence.

KEYWORDS: Aged; Morbidity; Polymyalgia Rheumatica/diagnosis; Polymyalgia Rheumatica/therapy; Treatment Outcome

1. Serviço de Medicina Interna, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Introdução

A polimialgia reumática (PMR) é uma patologia inflamatória relativamente comum no doente idoso. Na literatura observa-se variabilidade nos valores de incidência,^{1,2} no entanto, reconhece-se que esta aumenta progressivamente a partir dos 50 anos.^{1,3} A etiologia é ainda desconhecida, mas admite-se que possa estar associada à supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-suprarrenal e ao processo de envelhecimento.⁴

O início do quadro é súbito, com o desenvolvimento da sintomatologia geralmente em menos de duas semanas. A clínica é inespecífica, motivo pelo qual se considera ser um diagnóstico de exclusão. De uma forma geral podemos dizer que se caracteriza por dor intensa, simétrica, localizada principalmente na cintura escapular (70-90%) e/ou pélvica (50-70%), associada a rigidez matinal (cerca de 45 minutos de duração). Em cerca de 40% dos casos podem surgir sintomas constitucionais como febre, fadiga e/ou perda de peso.¹ Na presença de cefaleia concomitante deverá ser ainda excluída arterite de células gigantes dada a associação entre as duas patologias.² O exame físico é muitas vezes normal, admitindo-se por vezes a existência de restrição na amplitude de movimento passivo e ativo no contexto da dor. Não existem exames complementares de diagnóstico, específicos para a doença. Os achados laboratoriais geralmente evidenciam, elevação dos parâmetros inflamatórios (velocidade de sedimentação e/ou proteína C-reativa), trombocitose reativa, anemia normocrômica normocítica e fosfatase alcalina elevada.^{1,3}

Em 2012, o European League Against Rheumatism (EULAR) e o American College of Rheumatology (ACR) estabeleceram novos critérios de diagnóstico que incluíram, além dos previamente descritos (doente com mais de 50 anos; dor nas articulações proximais associada a rigidez matinal durante mais de 45 minutos que persiste por pelo menos durante duas semanas; velocidade de sedimentação ≥ 40 mm/h; rápida resolução dos sintomas com glucocorticoide em baixa dose), a inexistência de resposta à terapia inicial como critério de exclusão e o uso de ecografia articular como meio complementar de diagnóstico.⁵

Da mesma forma que para o diagnóstico, no tratamento também não existe evidência sobre um re-

gime posológico ideal, pelo que a abordagem deve ser individualizada. Segundo a literatura consultada, recomenda-se o início de corticoterapia em baixa dose (o equivalente a 15 mg de prednisolona por dia), durante cerca de três semanas, posteriormente esta dose deverá ser lentamente reduzida (2,5 mg a cada 3-4 semanas) até à dose mínima capaz de controlar as queixas.^{1,3,6} A melhoria na sintomatologia ao final de uma semana de corticoterapia é consistente com o diagnóstico de polimialgia reumática, ao final de 4 semanas deve verificar-se normalização dos parâmetros inflamatórios.¹ A duração do tratamento pode variar de um a três anos, sendo que em alguns doentes será necessário prolongar o tratamento.^{1,3,6}

De uma forma geral, o prognóstico da doença é bom: não há evidência de aumento da mortalidade associada com PMR; a PMR não causa lesão erosiva nem danos estruturais; e a sintomatologia é eliminada com baixas doses de glicocorticoides. A morbilidade, na maioria das vezes, resulta do impacto a longo prazo do tratamento com corticoide.³

Caso Clínico

Doente do género masculino, 69 anos, saudável. Residente em meio rural, agricultor. Aparecimento, cerca de quinze dias antes do internamento, de omalgia direita, de intensidade moderada, sem sinais inflamatórios, que o doente relacionava com a poda de árvores. Cerca de sete dias antes do internamento, referia aparecimento de febrícula associada a tremores, hipersudorese e mialgias, principalmente ao nível das coxas. Desde então automedicado com paracetamol e naproxeno com alívio discreto das queixas álgicas, mantendo, no entanto, picos de dor à mobilização, motivo pelo qual permanecia em repouso no leito. Cinco dias antes do internamento recorreu ao Serviço de Urgência da sua área de residência, tendo sido empiricamente medicado com doxiciclina por suspeita de zoonose. Dada a ausência de melhoria sintomática recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital de Braga, sendo nessa altura internado para estudo etiológico.

À admissão negava queixas álgicas espontâneas, apresentando dor à palpação e movimento dos membros inferiores. Quando questionado, negava *rash*, emagrecimento, picada de inseto, queixas respiratórias, gastrointestinais ou geniturinárias. Refe-

TABELA 1. Correlação entre a sintomatologia, tratamento e estudo analítico.

	1º Dia de Internamento	16º Dia de Internamento	19º Dia de Internamento	Consulta Externa aos 3 Meses	Consulta Externa aos 8 Meses
Sintomatologia	Sintomático	Sintomático	Melhoria franca	Síndrome gripal	Assintomático
Tratamento em Curso	-	Inicia Prednisolona 10 mg/dia	3º dia Prednisolona 10 mg/dia	Inicia Prednisolona 5 mg/dia	Sem Corticoterapia
Hg (g/dL)	11,8	9,3	9,6	14,0	12,9
Leuc/uL	19 900	13 100	10 200	10 700	9 500
Plaq/uL	329 000	588 000	563 000	267 000	239 000
Glic (mg/dL)	105	93	85	108	95
U (mg/dL)	20	17	21	22	32
Cr (mg/dL)	0,8	0,5	0,6	0,8	0,8
BT (mg/dL)	0,9	0,5	0,3	0,4	
AST (U/L)	16	26	26	7	6
ALT (U/L)	47	69	105	18	21
FA (U/L)	123	252	223	88	
GGT (U/L)	64	95	95	32	
CK-Total (U/L)	20				
LDH (U/L)	105			122	
PCR (mg/dL)	350	159	75	73	3,8
VS (mm/h)	117			54	31
Elet. Prot	Discreto pico na região alfa 2			Sem pico na região alfa 2	
SEU	Sem alterações			Sem alterações	

Hg: hemoglobina; Leuc: leucócitos; Plaq: plaquetas; Glic: glicose; U: ureia; Cr: creatinina; BT: bilirrubina total; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamiltransferase; CK-Total: creatina quinase total; LDH: lactato desidrogenase; PCR: proteína C-reativa; VS: velocidade de sedimentação; Elet. Prot: eletroforese de proteínas plasmáticas; SEU: exame sumário de urina.

ria contacto com animais domésticos (galinhas, cães e gatos). Negava consumo de laticínios ou viagens recentes para fora do país. Ao exame físico não apresentava outras alterações além de dor à palpação e mobilização dos membros inferiores associada a aparente diminuição simétrica da força nesse contexto. Analiticamente salientava-se uma anemia discreta 11,8 g/dL normocrômica normocítica; leucocitose 19000/uL; proteína C-reativa elevada (439 mg/L); fosfatase alcalina ligeiramente elevada (150 mg/dL) e eletroforese de proteínas plasmática com discreto pico na região alfa 2 (Tabela 1).

Durante os primeiros dias de internamento manteve queixas algícas intensas à mobilização, principalmente dos membros inferiores, tendo permanecido, a seu pedido, com repouso no leito. Entretanto, efetuado estudo complementar que tornou menos provável, patologia infecciosa, musculoesquelética, autoimune ou neoplásica (Tabela 2). Dada a exclusão

de outros fatores etiológicos e perante suspeita de polimialgia reumática, iniciou prednisolona 10 mg por dia. Ao terceiro dia de corticoterapia encontrava-se com melhoria franca da sintomatologia, capaz de deambular sem apoio. Por este motivo teve alta e foi orientado para consulta externa de Medicina Interna.

Cerca de três meses após o episódio, encontrava-se sem queixas algícas (tinha voltado à sua atividade laboral); analiticamente verificava-se normalização da hemoglobina e fosfatase alcalina. Apresentava proteína C-reativa ligeiramente elevada, mas o doente referia “síndrome gripal” na última semana. Iniciou nessa altura redução na corticoterapia para 5 mg/dia (Tabela 1). Atualmente (cerca de dez meses após o internamento) mantém seguimento em consulta externa de Medicina Interna, encontrando-se assintomático, na ausência de corticoterapia e sem recorrência da doença.

TABELA 2. Exames complementares de diagnóstico.

Serologias <i>virus</i> : negativa	Anticorpos: negativos	Outros exames efetuados
VIH; CMV; EBV; HCV; HBV; Herpesvírus	ANA; FR; ANCA's; Complemento	Tomografia computadorizada tóraco-abdómino-pélvica: sem alterações de relevo
Serologias bactérias: negativa	Microbiologias: negativas	Tomografia por emissão de positrões: sem alterações de relevo
Leptospira; Borréliã; Riquetsias	Hemoculturas; Colprocultura; Urocultura	Endoscopia digestiva alta: gastropatia papulosa
Pesquisa de parasitas: negativo	Pesquisa micobactérias: negativa	Colonoscopia: sem alterações
Leishmânia; Fasciola; Parasitológico de fezes	Expetoração; Biópsia óssea	Ecocardiograma TT: sem evidência de endocardite infecciosa
		Biópsia óssea medular: alterações provavelmente reativas

Discussão

Se por um lado, o caso clínico apresentado demonstrou o impacto que o diagnóstico e tratamento adequados podem ter na redução da morbidade (redução do risco de absentismo ao trabalho ou uso crônico de anti-inflamatórios), por outro lembrou que, sendo um diagnóstico de exclusão⁷ exige a realização de uma série de exames complementares de diagnóstico (Tabela 2).

Uma limitação na condução do caso deveu-se ao facto da titulação do fármaco ter sido mais rápida do que a recomendado na literatura, o que poderia ter contribuído para a recorrência da doença. De igual forma, o diagnóstico poderia ter sido reforçado através da realização de ecografia articular. A ecografia é amplamente utilizada no diagnóstico de doenças reumáticas, e o seu valor para os critérios de classificação de doença reumática tem sido sugerido recentemente.^{5,8}

Como previamente referido, de uma forma geral, o prognóstico da doença é bom. A morbidade (quando existe) está associada ao não tratamento ou então ao uso prolongado de corticoide. Assim se ressalva que o diagnóstico deve ser preciso, a gestão terapêutica segura, a monitorização contínua e prevenção de complicações constante.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica

e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação de dados de doentes.

Referências

1. Hecke OV. Polymyalgia rheumatic - diagnosis and management. *Aust Fam Physician*. 2011;40:303-6.
2. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:229.
3. Docken WP. Clinical manifestations and diagnosis of polymyalgia rheumatica [internet]. Uptodate. [accessed Jun 2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-polymyalgiarheumatica?source=search_result&search=polimialgia+reumatica&selectedtitle=1~150.
4. Cutolo M, Oliveri M, Secchi ME, Cimmino MA. Trattamento della polimialgia reumatica: l'approccio fisiopatológico. *Reumatismo*. 2007;59:271-79.
5. Dasgupta B, Cimmino BA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:484-92.
6. Ameer F, Mcneil J. Polymyalgia rheumatica: Clinical update. *Aust Fam Physician*. 2014;43:373-6.
7. Ceccato F, Una C, Regidor M, Rillo O, Babini S, Paira S. Enfermedades que simulan polimialgia reumática. *Reumatol Clin*. 2011;7:156-60.
8. Codreanu C, Enache L. Is ultrasound changing the way we understand rheumatology? Including ultrasound examination in the classification criteria of polymyalgia rheumatica and gout. *Med Ultrason*. 2015;17:97-103.

Protocolo de Dessensibilização a Lenalidomida Eficaz em Doente Oncológico Alérgico

Effective Desensitization Protocol to Lenalidomide in an Oncologic Allergic Patient

Helena Pité^{1,2,3}, Marta Chambel^{1,2}, Inês Mota^{1,2}, Filipe Benito Garcia^{1,2}, Maria Baptista⁴, Rita Oliveira⁴, Manuela Bernardo^{5,6}, Mário Morais-Almeida^{1,2}

Autor Correspondente: Helena Pité [helena.pite@jmellosaude.pt]

■ RESUMO

As reações de hipersensibilidade/alergia a fármacos podem impedir a utilização de medicamentos de primeira linha. Os protocolos de dessensibilização, realizados em centros diferenciados, poderão permitir a manutenção do tratamento farmacológico em doentes alérgicos, minimizando o risco de reações adversas.

A lenalidomida é um fármaco com eficácia documentada em doentes com mieloma múltiplo. Apresentamos o caso de um doente com mieloma múltiplo e reação de hipersensibilidade sistémica a lenalidomida. A abordagem multidisciplinar envolvendo a Unidade de Hemato-Oncologia, os Serviços Farmacêuticos e o Centro de Alergia permitiu, pela primeira vez em Portugal, a aplicação com sucesso de protocolo de dessensibilização a lenalidomida, tendo sido concluídos 13 ciclos de tratamento, sem evidência de progressão da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Dessensibilização Imunológica; Idoso; Lenalidomida; Mieloma Múltiplo

■ ABSTRACT

Drug hypersensitivity/allergy can preclude the use of first line therapies in patients who, otherwise, would benefit from such treatments. Desensitization protocols to drugs, performed in specialized centers, may allow the possibility to continue the treatment in allergic patients, with lower risk of adverse reactions.

Lenalidomide is a highly effective drug in multiple myeloma. We present the case of a patient with multiple myeloma and systemic hypersensitivity reaction to lenalidomide. The multidisciplinary approach between the Hemato-Oncology Unit, Pharmaceutical Services and CUF Allergy Center allowed, for the first time in Portugal, the successful application of a desensitization protocol with lenalidomide. The patient has completed 13 treatment cycles, with no evidence of disease progression.

KEYWORDS: Aged; Desensitization, Immunologic; Lenalidomide; Multiple Myeloma

1. Centro de Alergia CUF, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. **2.** Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. **3.** Centro de Estudo de Doenças Crónicas (CEDOC), NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal. **4.** Serviços Farmacêuticos, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. **5.** Unidade de Hemato-Oncologia, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal. **6.** Instituto CUF de Oncologia, Lisboa, Portugal.

Introdução

As reações de hipersensibilidade/alergia a fármacos podem limitar ou mesmo impedir a utilização de medicamentos de primeira linha em doentes que, de outra forma, beneficiariam desses tratamentos. Os protocolos de dessensibilização a fármacos, realizados em centros diferenciados, poderão permitir que doentes alérgicos completem o tratamento mais eficaz, com o menor risco possível de reações adversas.^{1,2}

A lenalidomida associada a dexametasona é um tratamento altamente eficaz, que tem melhorado significativamente o prognóstico em doentes com mieloma múltiplo.³ Trata-se de um fármaco derivado da talidomida, com um mecanismo de ação duplo: efeito anti-proliferativo inibidor do crescimento e indutor da apoptose em células tumorais e efeito imunomodulador conseguido através da ativação de linfócitos T citotóxicos, células NK e libertação de citocinas.⁴ Este fármaco, associado a dexametasona, está indicado em doentes com mieloma múltiplo, quer em primeira linha, quer após progressão sob outros regimes terapêuticos, podendo ainda ser utilizado em tripleto. Administra-se por via oral, durante 21 dias (ciclos de 28 dias). As reações adversas mais importantes são a neutropenia e o tromboembolismo venoso. As reações cutâneas são frequentes, ocorrendo em cerca de 27% dos doentes.⁵

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, de 72 anos de idade, com mieloma múltiplo IgG *lambda* estágio III-A/ISS III, com doença óssea extensa, em progressão de doença e com neuropatia G2 relacionada com quimioterapia prévia (bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona) foi tratado com lenalidomida 25 mg/dia por via oral associado a dexametasona (40 mg). No terceiro dia de tratamento, cerca de 12 horas após a última toma de lenalidomida, apresentou quadro de eritema generalizado macular, edema periocular, prurido no couro cabeludo e febre (38,0°C). Sendo a apresentação mais comum de exantema associado a lenalidomida, decidiu-se a suspensão do tratamento, tendo o doente sido tratado com sucesso com corticosteroides sistémicos e anti-histamínicos.

O doente foi referenciado ao Centro de Alergia CUF. Após reunião multidisciplinar conjunta com a Unidade de Hemato-Oncologia foi proposto protocolo de dessensibilização com lenalidomida, tendo em con-

ta a inexistência de fármacos alternativos com igual perfil de eficácia e segurança.

O protocolo de dessensibilização foi realizado em estreita colaboração com os Serviços Farmacêuticos. Resumidamente, foram preparadas suspensões de lenalidomida dissolvida em solução de cloreto de sódio isotónico e diluídas para concentrações de 0,0025 mg/mL, 0,025 mg/mL e 1 mg/mL. Após pré-tratamento com dexametasona e ebastina, iniciados 48 horas antes, foi administrada por via oral lenalidomida, em concentrações crescentes, em intervalos de 15 a 60 minutos, conforme descrito na Tabela 1. Durante o protocolo de dessensibilização, o doente foi monitorizado, em Hospital de Dia, por médico especialista em Imunoalergologia, com vigilância de sintomas ou sinais, incluindo na pele e mucosas e verificação regular de sinais vitais. O doente tolerou as doses crescentes de lenalidomida, sem reação. O tempo total de administração do fármaco foi de 4 horas 30 minutos. No dia imediato iniciou lenalidomida 15 mg por dia, em toma única, para além de ebastina (20 mg duas vezes por dia) e dexametasona (8 mg por dia, três vezes por semana). O tratamento foi mantido no domicílio durante 21 dias, tendo o doente tolerado as doses diárias de lenalidomida, sem qualquer evidência de hipersensibilidade. Todo o protocolo foi repetido numa base mensal, tendo sido concluídos com êxito 13 ciclos do tratamento. Registaram-se dois episódios de reação cutânea tardia, no 11º e 12º ciclos de tratamento, tendo o doente desenvolvido no quarto dia de tratamento exantema micropapular com atingimento da cabeça, tronco e membros superiores, incluindo região palmar de ambas as mãos, com discreto prurido no couro cabeludo. Ambas as reações ocorreram de forma coincidente com a toma de dexametasona em doses inferiores a 8 mg/dia. As reações foram prontamente resolvidas com o aumento da dose de dexametasona, tendo sido mantido o tratamento com lenalidomida.

Do ponto de vista oncológico, a evolução clínica do doente foi favorável, com resposta clínica e laboratorial, e posterior estabilização da doença. O tratamento permitiu também a redução da necessidade de analgésicos, dada a extensão da doença óssea, encontrando-se o doente atualmente assintomático.

Discussão

Apresentamos o caso de um doente com mieloma múltiplo, com reação tardia de hipersensibilidade sis-

TABELA 1. Protocolo terapêutico de dessensibilização a lenalidomida.

Dose (número)	Tempo (horas)	Intervalo de tempo até à próxima toma (minutos)	Concentração (mg/mL)*	Volume administrado (mL)	Dose administrada (mg)	Dose cumulativa (mg)
1	0	60	0,0025	0,1	0,00025	0,00025
2	1h00	35	0,0025	0,5	0,00125	0,0015
3	1h35	20	0,025	0,1	0,0025	0,004
4	1h55	20	0,025	0,5	0,0125	0,0165
5	2h15	15	0,025	1	0,025	0,0415
6	2h30	15	0,025	3	0,075	0,1165
7	2h45	15	0,025	5	0,125	0,2415
8	3h00	15	1	0,25	0,25	0,4915
9	3h15	15	1	0,5	0,5	0,9915
10	3h30	15	1	0,75	0,75	1,7415
11	3h45	15	1	1	1	2,7415
12	4h00	15	1	2,5	2,5	5,2415
13	4h15	15	1	5	5	10,2415
14	4h30	-	1	15	15	25,2415

* Foram utilizadas diluições de lenalidomida em soro fisiológico para administração oral.

témica a lenalidomida. A abordagem multidisciplinar veio permitir a aplicação de protocolo de dessensibilização a lenalidomida, pela primeira vez descrito no nosso país, tendo sido concluídos com êxito mais de um ano de ciclos mensais de tratamento, sem evidência de progressão da doença.

As reações de hipersensibilidade a fármacos são frequentes. Definem-se como um conjunto de sinais ou sintomas reprodutíveis, que surgem após o contacto com um fármaco, numa dose habitualmente tolerada. Podem ser classificadas em alérgicas ou não alérgicas, conforme sejam ou não mediadas imunologicamente. Qualquer fármaco poderá estar potencialmente implicado.

Perante a suspeita de reação de hipersensibilidade a fármacos, é importante a realização do estudo adequado à confirmação do diagnóstico, com base na anamnese cuidada, exame objetivo rigoroso e exames complementares, que podem incluir a realização de estudos analíticos, testes cutâneos e provas de provocação com o fármaco implicado. Este estudo, realizado por médicos especialistas em Imunoalergologia, permite a confirmação diagnóstica, identificando os verdadeiros casos de alergia/hipersensibilidade, permitindo assim a redução de risco futuro através da evicção do fármaco/grupo de fármacos implicados. Igualmente importante será identificar os casos em que a hipersensibilidade não se confirma, podendo, neste caso, o doente tirar benefício com segurança desses mesmos fármacos.

Na maioria dos casos em que há uma reação de hipersensibilidade a fármacos é possível encontrar um fármaco alternativo seguro. O estudo de reações de hipersensibilidade a fármacos também permite indicar ao doente e aos médicos assistentes quais os medicamentos que podem ser administrados em casos alérgicos. Assim, é dada indicação de formulações que não contêm a substância causadora da reação, bem como de fármacos sem reatividade cruzada clinicamente relevante.

Os protocolos de dessensibilização estão reservados a doentes com reação de hipersensibilidade confirmada a um fármaco e, que ainda assim, necessitam de um medicamento que o contém, na ausência de alternativas terapêuticas igualmente eficazes ou seguras.^{1,2} Sucintamente, consistem em procedimentos que induzem tolerância temporária a um fármaco causador de reação anterior, mediante a reintrodução gradual de quantidades crescentes do medicamento até à dose terapêutica. Dado o risco de reação, estes procedimentos são efetuados em ambiente hospitalar em centros diferenciados, sob a orientação e vigilância permanente de imunoalergologistas experientes. Existem protocolos de dessensibilização validados para vários fármacos, incluindo antibióticos, anti-inflamatórios, insulina, alopurinol ou fármacos anti-neoplásicos como as platinas ou os taxanos. Em todos os casos, tal como no descrito neste artigo, a tolerância adquirida ao fármaco implicado é temporária, pelo que se deve repetir o pro-

cedimento de dessensibilização a cada ciclo de tratamento. Os protocolos de dessensibilização não estão indicados em todos os doentes, sendo, por exemplo, contraindicados em caso de reações graves como síndrome de Steven-Johnson, necrólise epidérmica tóxica ou síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

A evidência clínica da eficácia de protocolos de dessensibilização a lenalidomida é escassa. Na maioria dos casos publicados, os protocolos foram aplicados em doentes com mieloma múltiplo e com reações cutâneas maculopapulares de gravidades distintas após a toma de lenalidomida.⁶⁻¹⁰ Foram aplicados protocolos rápidos ou lentos, atingindo a dose alvo em períodos variáveis de horas a várias semanas. No presente caso clínico, optou-se por um protocolo rápido, tendo em conta os resultados dos protocolos publicados e procurando atingir a dose terapêutica antineoplásica adequada de forma mais célere. O protocolo aqui utilizado consistiu numa adaptação do descrito por Phillips e colaboradores,¹⁰ ajustado para permitir uma dose cumulativa total de 25 mg de lenalidomida, de forma a assegurar maior segurança nas tomas únicas de 15 mg diárias a realizar no domicílio. A inexistência de reações em nenhum dos ciclos durante a fase de indução de tolerância comprovou a eficácia do protocolo. As reações ocorridas durante a fase de manutenção do fármaco no domicílio suportam a importância de manter dexametasona na dose mínima de 8 mg/dia, três vezes por semana, porquanto doses abaixo desta posologia permitiram o reaparecimento das queixas, ainda que de forma mais ligeira. A eficácia e a segurança do tratamento administrado em protocolo de dessensibilização foram as esperadas, comparáveis com as da administração padrão efetuada habitualmente na ausência de alergia.

Este caso de sucesso de dessensibilização a lenalidomida, por via oral, em doente com mieloma múltiplo e hipersensibilidade a lenalidomida, vem apoiar a utilização de protocolos de indução de tolerância temporária a fármacos em doentes oncológicos, permitindo a continuação dos tratamentos antineoplásicos mais eficazes com o menor risco possível de reação adversa.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010;65:1357-66.
2. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013;68:844-52.
3. Alegre A, Oriol-Rocafiguera A, Garcia-Larana J, Mateos MV, Sureda A, Martinez-Chamorro C, et al. Efficacy, safety and quality-of-life associated with lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: the Spanish experience. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:1714-21.
4. Scott LJ, Lyseng-Williamson KA. Lenalidomide: a review of its use in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Drugs*. 2011;71:625-49.
5. Nardone B, Wu S, Garden BC, West DP, Reich LM, Lacouture ME. Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13:424-9.
6. Seki JT, Sakurai N, Kukreti V. Lenalidomide desensitization in systemic light-chain amyloidosis with multi-organ involvement. *J Clin Med Res*. 2015;7:807-11.
7. Seki JT, Banglawala S, Lentz EM, Reece DE. Desensitization to lenalidomide in a patient with relapsed multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13:162-5.
8. Lee MJ, Wickner P, Fanning L, Schlossman R, Richardson P, Laubach J, et al. Lenalidomide desensitization for delayed hypersensitivity reactions in 5 patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2014;167:127-31.
9. Canamares Orbis I, Garcia Munoz C, Cortijo Cascajares S, Mendez Esteban ME. Desensibilización a lenalidomida. *Farm Hosp*. 2012;36:542-3.
10. Phillips J, Kujawa J, Davis-Lorton M, Hindenburg A. Successful desensitization in a patient with lenalidomide hypersensitivity. *Am J Hematol*. 2007;82:1030.

Pseudotumor Fibroso Nodular Reativo do Ligamento Falciforme: Caso Clínico

Reactive Nodular Fibrous Pseudotumor of the Ligamentum Falciforme: Case Report

João Barradas¹, Ramos Osório², Isilda Apell¹, Dulce Barros³, Sara Turpin⁴

Autor Correspondente: João Barradas [joao.barradas@jmellosaude.pt]

■ RESUMO

Os pseudotumores nodulares reativos são entidades clínicas raras, benignas, com origem mesenquimato-sa. O diagnóstico definitivo é histopatológico e fazem diagnóstico diferencial com formas mais agressivas de tumores, como sejam metástases de neoplasias malignas, tumor do estroma gastrointestinal, primário ou tumor miofibroblástico inflamatório.

Apresentamos um caso de uma doente que recorre à consulta de Medicina Geral e Familiar por epigastralgia com um mês de evolução, verificando-se na investigação diagnóstica presença de massa epigástrica, moldando o lobo esquerdo do fígado. O diagnóstico definitivo decorreu da análise anatomopatológica da peça operatória e pela sua raridade apresenta-se o presente caso.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Neoplasias Gastrointestinais; Neoplasias de Tecido Fibroso

■ ABSTRACT

Reactive nodular pseudotumours are rare, benign clinical entities of mesenchymal origin. The final diagnosis is histopathological and makes differential diagnosis with more aggressive forms of tumors such as metastases of malignant tumors, primary gastrointestinal stromal tumors or inflammatory myofibroblastic tumors.

We present a case of a patient who went to her family doctor complaining of epigastric pain with one month of evolution, and further investigation revealed the presence of an epigastric mass shaping the left lobe of the liver. The final diagnosis resulted from pathological examination of the tumor and by its rarity we present this case.

KEYWORDS: Adult; Gastrointestinal Neoplasms; Neoplasms, Fibrous Tissue

1. Serviço de Cirurgia Geral, Hospital CUF Cascais, Cascais, Portugal. 2. Medicina Geral e Familiar, Hospital CUF Cascais, Cascais, Portugal. 3. Serviço de Imagiologia, Hospital CUF Cascais, Cascais, Portugal. 4. Serviço de Anatomia Patológica, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

Introdução

O pseudotumor nodular fibroso reativo é uma entidade clínica rara, tendo o primeiro caso sido descrito em 2003. É uma lesão benigna com origem no tecido mesenquimatoso do aparelho digestivo que se pode originar por proliferação reativa das células pluripotenciais subserosas com os fibroblastos ou miofibroblastos¹ e que muitas vezes é secundária a uma cirurgia abdominal ou a um processo inflamatório.

O diagnóstico só é efetuado mediante análise histopatológica da peça operatória que se caracteriza por proliferação de células fibroblásticas fusiformes num fundo de colagéio denso com tecido hialinado e sem evidência de atipias ou mitoses celulares. A imuno-histoquímica mostra por norma marcação para citoqueratinas (AE1/AE3), vimentina e actina do músculo liso.² Normalmente é erradamente diagnosticado como metástases de neoplasias malignas, tumor do estroma gastrointestinal (GIST) primário ou tumor miofibroblástico inflamatório.

Apresentamos um caso de uma doente que recorre à consulta por epigastralgia com um mês de evolução, verificando-se após realização de tomografia computadorizada (TC) abdominal uma massa epigástrica com 6 cm de diâmetro, moldando o lobo esquerdo do fígado, discutindo-se a etiologia, o diagnóstico e tratamento de acordo com a literatura.

Na revisão bibliográfica efetuada não encontramos nenhum caso de pseudotumor nodular fibroso reativo com origem no ligamento falciforme do fígado.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 42 anos de idade, caucasiana, sem antecedentes clínicos e não fazendo qualquer medicação recorreu ao seu médico assistente na sequência de quadro de epigastralgia intensa e recorrente com um mês de evolução. Na observação de salientar massa palpável no epigastro com cerca de 8 cm de diâmetro.

Foi solicitada endoscopia digestiva alta que revelou presença de hiperemia e ulceração linear do bulbo duodenal e TC abdominal e pélvica que mostrou na transição toracoabdominal, exercendo efeito de moldagem sobre o lobo esquerdo do fígado, uma lesão nodular heterogénea com focos de conteúdo adiposo (Fig. 1). Após contraste, em fase arterial e



FIGURA 1. Exame sem contraste com massa epigástrica moldando o lobo esquerdo do fígado.



FIGURA 2. Exame com contraste com massa epigástrica moldando o lobo esquerdo do fígado (corte axial).



FIGURA 3. Exame com contraste com massa epigástrica moldando o lobo esquerdo do fígado (corte coronal).

portal, a lesão apresenta as mesmas características, com componente adiposo. Tem contorno regular e bem definido, estende-se por 56 mm com 60 mm e 37 mm de maior diâmetro transverso e ântero-posterior. Não há alteração da gordura envolvente. O fígado tem dimensões normais, lobo esquerdo moldado de forma regular pela lesão referida sem alterações do parênquima, nomeadamente do lobo esquerdo e não há lesões nodulares. O restante exame não apresenta particularidades (Figs 2 e 3). Analiticamente sem alterações, incluindo marcadores tumorais negativos.

A doente foi proposta para cirurgia efetuando-se laparoscopia exploradora e constatando-se intraoperatoriamente que a lesão descrita fazia parte do ligamento falciforme, moldado o lobo esquerdo do fígado mas sem evidência de invasão. Procedeu-se a ressecção da lesão por via laparoscópica (Fig. 4), sem intercorrências e tendo a doente alta para ambulatório ao segundo dia de pós-operatório.

O resultado histológico foi de proliferação benigna, constituída por fibroblastos, miofibroblastos e tecido adiposo, num estroma colagenizado denso, compatível com o diagnóstico de pseudotumor fibroso nodular reativo. Foi efetuado estudo imuno-histoquímico com actina do músculo liso, beta-catenina, desmina, S100 e CD34 para exclusão de outras entidades diagnósticas.

Discussão

O pseudotumor nodular fibroso reativo (PNFR) é extremamente raro. Trata-se de uma lesão mesenquimatosa benigna do aparelho digestivo que se pode originar por proliferação reativa das células pluripotenciais subserosas com os fibroblastos ou miofibroblastos,¹ tendo sido descrito pela primeira vez por Yantiss *et al*³ em 2003.

As localizações típicas são por ordem decrescente de frequência o cólon, intestino delgado, apêndice, mesentério, grande epíplon, gordura peri-pancreática e ovários.⁴ De acordo com a literatura, a distribuição da idade torna-os quase exclusivos dos adultos (22-72 anos) embora exista um caso descrito numa criança de 1 ano.⁵

Microscopicamente caracterizam-se por proliferação de células fibroblásticas fusiformes num fundo



FIGURA 4. Peça operatória.

de colagénio denso com tecido hialinizado e sem evidência de atipias ou mitoses celulares. Considera-se ser uma lesão reativa benigna associada, por norma, a uma intervenção cirúrgica prévia ou a um processo inflamatório.⁶ A imuno-histoquímica mostra tipicamente marcação para citoqueratinas (AE1/AE3), vimentina e actina do músculo liso, sem marcar o neurofilamento, proteína S100, sinaptofisina, calretinina, CD117 (*c-kit*), CD34 ou desmina.¹

Os casos de PNFR com origem na cavidade abdominal, incluindo o tubo digestivo, mesentério e retroperitoneu são raros mas muito importantes devido a propensão para serem erradamente diagnosticados como formas mais agressivas de tumores, como sejam metástases de neoplasias malignas, GIST primário ou tumor miofibroblástico inflamatório.⁷

As lesões fibroblásticas com origem no tubo digestivo devem ser distinguidas dos PNFR. Os GIST, sendo tumores mesenquimatosos frequentes nesta área anatómica, são tipicamente mais celular que o PNFR e são imunopositivos para DOG1, CD117 e CD34.^{8,9} Embora a imunopositividade do CD117 e CD34 sejam os marcadores mais significativos para o diagnóstico do GIST, o DOG1 comparado com o CD117 pode ser um marcador mais sensível e específico para o GIST, principalmente quando o PNFR e o GIST apresentam ambos expressão positiva para CD117.¹⁰

O tumor miofibroblástico inflamatório é outro tumor raro que se pode encontrar no mesentério ou no retroperitoneu, e que também faz diagnóstico diferencial com o PNFR. Tem tendência a recidivar lo-

calmente, podendo em casos raros metastizar, afeta mais frequentemente jovens e crianças e tipicamente é acompanhado de manifestações sistêmicas com leucocitose e elevação da velocidade de sedimentação. Histologicamente estes tumores são hiperclulares e caracterizam-se por uma organização pouco coesa de fascículos de fibroblastos ALK-1 positivo com alguma atipia citológica, mitoses frequentes e citoplasma eosinofílico abundante, num estroma colagenoso, edematoso ou mixoide, contendo abundantes infiltrados linfoplasmocíticos.¹¹

Outras lesões não neoplásicas de fibroblastos que fazem diagnóstico diferencial com o PNFR incluem formas agressivas de fibromatose, fascíte nodular e a mesenterite esclerosante. Deste modo, o PNFR deve ser distinguido de outras lesões mesenquimatosas do abdómen e tubo digestivo com base em aspetos clinicopatológicos.

▲ Conclusão

O pseudotumor nodular fibroso reativo é uma entidade benigna e rara que faz diagnóstico diferencial com diversas patologias mais agressivas como sejam metástases de outros tumores, GIST ou o tumor miofibroblástico inflamatório. O caso apresentado acaba por ser um achado enquanto diagnóstico numa doente com sintomatologia de epigastralgia com um mês de evolução.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

▲ Referências

1. Piedrafita Serra E, Gomez JF, Castella A, Gaspa Maynou, Marti Colomer J, Sierra Cadillach J, López Lanao F, Arteché Gonzalez N, y Llansana Viver C. Pseudotumor fibroso nodular reactivo ileocólico. *Rev Clin Esp.* 2014;92.
2. Gauchotte G, Bressenot A, Serradori T, Boissel P, Plénat F, Montagne K. Reactive nodular fibrous pseudotumor: a first report of gastric localization and clinicopathologic review. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;31:1076-81.
3. Yantiss RK, Nielsen GP, Lauwers GY, Rosenberg AE. Reactive nodular fibrous pseudotumor of the gastrointestinal tract and mesentery: a clinicopathologic study of five cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:532-40.
4. Ciftci B, Vardar E, Tasli F, Yakan S, Top E, Yildirim M. Reactive nodular fibrous pseudotumor presenting as a huge intra-abdominal mass after abdominal surgery: a case report. *Iran J Pathol.* 2015;10:149-54.
5. Saglam EA, Usubütün A, Kart C, Ayhan A, Küçükali T. Reactive nodular fibrous pseudotumor involving the pelvic and abdominal cavity: a case report and review of literature. *Virchows Arch.* 2005;447:879-82.
6. Daum O, Vanecek T, Sima R, Curik R, Zamecnik M, Yamanaka S, et al. Reactive nodular fibrous pseudotumors of the gastrointestinal tract: report of 8 cases. *Int J Surg Pathol.* 2004;12:365-74.
7. Yan F, Ma Y, Sun J, Zhu P. Reactive nodular fibrous pseudotumor involving the gastrointestinal tract and mesentery: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2015;9:1343-6.
8. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, Taniere P, Seddon B, Toffolatti L, et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2010;57:259-70.
9. Lee CH, Liang CW, Espinosa I. The utility of discovered on gastrointestinal stromal tumor 1 (DOG1) antibody in surgical pathology - the GIST of it. *Adv Anat Pathol.* 2010;17:222-32.
10. Espinosa I, Lee CH, Kim MK, Rouse BT, Subramanian S, Montgomery K, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:210-8.
11. Coffin CM, Dehner LP, Meis-Kindblom JM. Inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory fibrosarcoma, and related lesions: An historical review with differential diagnostic considerations. *Semin Diagn Pathol.* 1998;15:102-10.

Salmonella Enteritidis: Uma Apresentação Atípica

Salmonella Enteritidis: An Atypical Presentation

Sandra Afonso¹, Pedro Flores¹, Cassiano Neves², Ana Serrão Neto¹

Autor Correspondente: Pedro Flores [pedro.v.silva@jmellosoaude.pt]

RESUMO

A infeção dos tecidos moles a *Salmonella* é rara, sendo mais frequente em adultos imunocomprometidos. Os autores descrevem um caso de infeção dos tecidos moles a *Salmonella enteritidis*, com envolvimento cartilágneo do esterno, num lactente imunocompetente.

Na nossa revisão bibliográfica não encontramos nenhum caso de abscesso da parede torácica a *Salmonella enteritidis* em crianças imunocompetentes.

PALAVRAS-CHAVE: Abscesso; Infeções por Salmonella; Lactente; Parede Torácica; Salmonella enteritidis

ABSTRACT

The soft tissue infection *Salmonella* is rare, being more frequent in immunocompromised adults.

The authors describe a case of soft tissue infection, *Salmonella enteritidis*, with cartilaginous involvement of the sternum in an infant immunocompetent.

In our literature review we did not find cases of abscess of the chest wall caused by *Salmonella enteritidis* in immunocompetent children.

KEYWORDS: Abscess; Infant; *Salmonella enteritidis*; *Salmonella* Infections; Thoracic Wall

Introdução

A *Salmonella enteritidis* causa primariamente uma infeção intestinal autolimitada, embora desde 1980 tenham sido descritas localizações extraintestinais focais. As manifestações mais comuns são a osteomielite ou a meningite, geralmente por disseminação

bacteriana após os sintomas iniciais gastrointestinais.¹ A infeção dos tecidos moles a *Salmonella* é rara, sendo mais frequente em adultos imunocomprometidos. Descrevemos o caso de uma infeção do tecido mole a *Salmonella enteritidis*, com envolvimento cartilágneo do esterno, numa lactente imunocompetente.

1. Serviço de Pediatria e Centro da Criança e do Adolescente, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 2. Serviço de Ortopedia Pediátrica, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

▲ Caso Clínico

Lactente de 2 meses de idade, previamente saudável, que recorre ao Serviço de Urgência por quadro de febre alta, recusa alimentar e irritabilidade, com 12 horas de evolução. A criança fazia aleitamento misto e tinha tido um episódio autolimitado de diarreia, cerca de 15 dias antes do internamento. Não havia história de viagens ou exposição a animais de estimação. Na admissão apresentava sensação de doença, estava irritada, fontanela anterior normal, hemodinamicamente estável, sem foco de infeção no exame objetivo. Os sinais vitais eram: temperatura 39,5°C, TA 95/60 mmHg e frequência cardíaca de 148 bpm. A avaliação analítica revelou leucócitos 8300 milhar/mm³, neutrófilos 6,9 milhar/mm³ (83%) e PCR de 13,18 mg/dL. O exame citoquímico e bacteriológico do LCR e da urina foram negativos. Perante este quadro clínico e laboratorial, a lactente ficou internada com o diagnóstico de bacteriemia oculta. Iniciou antibioterapia endovenosa com ceftriaxone (100 mg/kg/dia) e ampicilina (100 mg/kg/dia, 6/6 horas). No terceiro dia de internamento surgiu uma lesão cutânea redonda (4 x 4 cm) no apêndice xifoideo do esterno, dolorosa e com sinais inflamatórios locais. A ecografia revelou uma lesão hipocogénica na parede anterior do esterno medindo cerca de 30 x 30 mm e a tomografia computadorizada (TC) do tórax confirmou um abscesso sem envolvimento ósseo. Na suspeita de doença estafilocócica, substituiu-se a ampicilina por flucloxacilina. Foi submetida a drenagem no sexto dia de internamento, com visualização macroscópica de irregularidade da parede cartilaginosa anterior do esterno, tendo sido aspirados 4 cc de um exsudato purulento, onde se isolou, tal como na hemocultura colhida na admissão, *Salmonella enteritidis* sensível a ampicilina e ceftriaxone. Realizou cintigrafia óssea com tecnésio, que excluiu osteomielite. A investigação laboratorial, que incluiu eletroforese das hemoglobinas (ausência de HbS), doseamento das imunoglobulinas (IgG 658 mg/dL, IgM 44,0 mg/dL, IgA 52,1 mg/dL, IgG1 639,0 mg/dL, IgG2 107 mg/dL, IgG3 80,0 mg/dL, IgG4 15 mg/dL) e imunidade humoral e celular (complemento C3 97,10 mg/dL, complemento C4 12,8 mg/dL, CH100 (520 U/mL, linfócitos 5200 cels/ul, CD19 15%, CD4 39,9%, CD8 21,0%, função oxidativa 266,7 e fagocítica 95,9% dos neutrófilos)), foi normal. Após o isolamento da *Salmonella*, foram colhidas amostras de fe-

zes da lactente e agregado familiar, que foi negativo. A lactente teve alta no décimo oitavo dia, medicada com amoxicilina oral, que manteve até completar seis semanas. Na reavaliação, seis meses após o internamento, estava assintomática e sem recorrência.

▲ Discussão

Na nossa revisão bibliográfica não encontramos nenhum caso de abscesso da parede torácica a *Salmonella enteritidis* em crianças imunocompetentes. A incidência da infeção a *Salmonella* é mais elevada em crianças abaixo dos cinco anos de idade, com um pico abaixo dos doze meses.¹ A infeção tende a ser mais grave nas crianças mais velhas. Nas crianças, a Salmonelose pode manifestar-se de modo agudo ou ser uma infeção crónica assintomática (estado de portador). As infeções sintomáticas incluem gastroenterite e bacteriemia, com ou sem supuração focal. Aproximadamente 5% dos indivíduos com sintomas gastrointestinais causados por *Salmonella* não *typhi* desenvolverão bacteriemia, não tendo sido, no entanto, encontrados fatores preditivos, clínicos ou laboratoriais para esta forma de apresentação inicial. Na população em geral, as complicações supurativas focais extraintestinais ocorrem em 10% dos casos de bacteriemia. Apesar de poderem surgir em qualquer localização, os locais mais comuns são nos ossos e meninges. Os abscessos por *Salmonella* são raros, ocorrendo mais frequentemente na proximidade do trato gastrointestinal. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de infeção extraintestinal por *Salmonella* são: idade abaixo dos três meses de idade, cirurgia gastrointestinal prévia, défice imunitário, drepanocitose e malnutrição grave. No caso descrito, a *Salmonella enteritidis* foi isolada no sangue e no exsudado purulento, confirmando a disseminação sistémica da infeção do trato gastrointestinal. O único fator de risco identificado foi a idade.

A transmissão da *Salmonella* a um hospedeiro suscetível geralmente é feita através de contacto direto ou por intermédio de produtos contaminados.^{2,3} Esta lactente fazia aleitamento misto e o seu contexto familiar tinha coproculturas negativas. Apesar do episódio autolimitado de diarreia descrito quinze dias antes da admissão, não é possível confirmar a origem da infeção. A maioria das infeções focais extraintestinais descritas na literatura são precedidas

por uma infecção intestinal, neste caso podemos especular que o episódio de diarreia foi o foco inicial de infecção. Presumimos que um abscesso subclínico da região esternal possa ter estado presente *ab initio*, e que devido à hipoperfusão do tecido cartilágneo, apresentaria uma fraca penetração dos antibióticos. Assim se explicaria o agravamento progressivo do local de infecção, apesar da prescrição imediata de antibióticos adequados. Assim se justificaria também (hipoperfusão e terapia adequada) a ausência do envolvimento ósseo do esterno.

Esta paciente tinha uma infecção extraintestinal a *Salmonella*, localizada na cartilagem e foi tratada com antibiótico direcionado pelo TSA. O facto de ser um abscesso justifica a duração prolongada da terapêutica (seis semanas), tal como recomendado na literatura.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Cleary TG. Salmonella. In: Feigin D, Cherry JD, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004.p. 1473-87.
2. Punpanich W, Netsawang S, Thippated C. Invasive salmonellosis in urban Thai children: a ten-year review. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:e105-10.
3. Biggs HM, Lester R, Nadjm B, Mtove G, Todd JE, Kinabo GD, et al. Invasive Salmonella infections in areas of high and low malaria transmission intensity in Tanzania. *Clin Infect Dis*. 2014;58:638.

Schwannoma Cervical: Tratamento Cirúrgico

Cervical Schwannoma: Surgical Treatment

Pedro Varanda^{1,2,3,4*}, Bruno Direito Santos^{1*}, Rui M. Duarte^{1,2,3,4}, Elisabete Ribeiro¹, Afonso Almeida Pinto⁵, Manuel Vieira da Silva^{1,2,3,4}

Autor Correspondente: Pedro Varanda [pedro.varanda@jmellosaude.pt]

RESUMO

A proliferação das células de Schwann pode dar origem a tumores benignos com origem nas raízes nervosas cervicais, que pela sua dimensão poderão levar a compressão medular e resultar em défices neurológicos. Apesar do curso sintomático indolente, o diagnóstico e o tratamento precoces tornam-se fundamentais para um melhor resultado funcional. Os autores apresentam um caso clínico de uma doente de 46 anos com défices neurológicos instalados, com cerca de 10 meses de evolução, no contexto de um schwannoma da região cervical. Foi realizada a exérese tumoral com melhoria significativa do quadro neurológico.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Neoplasias da Coluna Vertebral; Neurilemoma/cirurgia

ABSTRACT

Proliferation of Schwann cells can result in benign tumors originated in the cervical nerve roots, leading to size related spinal cord compression and neurological deficits. Despite the slowly progression of clinical symptoms, early diagnosis and treatment are essential for a better functional outcome. The authors describe a case of a 46-year-old female patient presenting neurological deficits of 10 months of evolution, in the context of a schwannoma of the cervical region. The tumor was excised and a cervical spinal fusion was performed on this patient with significant improvement of the neurological symptoms.

KEYWORDS: Adult; Neurilemmoma/surgery; Spinal Neoplasms

*Co-primeiros Autores/*Co-first Authors

1. Serviço de Ortopedia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 2. Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho (ECS-UM), Braga, Portugal. 3. Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS), Braga, Portugal. 4. ICVS/3B's - Laboratório Associado, Braga, Portugal. 5. Serviço de Neurocirurgia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Introdução

Os schwannomas são tumores benignos e de crescimento lento originários das células de Schwann, ocorrendo mais frequentemente a partir de raízes nervosas cervicais e lombares e posterior progressão raquidiana. São a lesão tumoral mais comum do espaço intradural extramedular, acontecendo preferencialmente entre a quarta e sexta década de vida. O curso clínico raramente se apresenta com urgência, podendo, no entanto, resultar em défices neurológicos globais devido à compressão medular cervical.¹ O diagnóstico clínico e imagiológico permite delinear a extensão do tumor e a sua frequente origem radicular. O tratamento cirúrgico consiste na exérese total da massa tumoral por via anterior, posterior ou combinada, geralmente associadas a instrumentação vertebral. Os resultados a médio e longo prazo são favoráveis, com recuperação significativa dos défices funcionais.²

Caso Clínico

Os autores descrevem o caso clínico de uma mulher de 46 anos de idade, de nacionalidade Uzbeque, obesa e sem outros antecedentes patológicos relevantes, referenciada ao Serviço de Ortopedia do Hospital de Braga por tetraparesia com 10 meses de evolução, inicialmente afetando os membros inferiores e posteriormente os membros superiores, sem eventos traumáticos associados. Progressivamente, perdeu capacidade de marcha com aproximadamente 6 meses de alectuamento e retenção urinária com necessidade de algaliação permanente, não lhe tendo sido oferecida qualquer opção de tratamento no seu país de origem. Ao exame objetivo, apresentava-se sem alterações do estado de consciência, com elevado grau de dependência, com hipostesia no dermatomo correspondente a C5 à direita, diminuição da força muscular de predomínio distal nos membros superiores e proximal nos membros inferiores, sen-

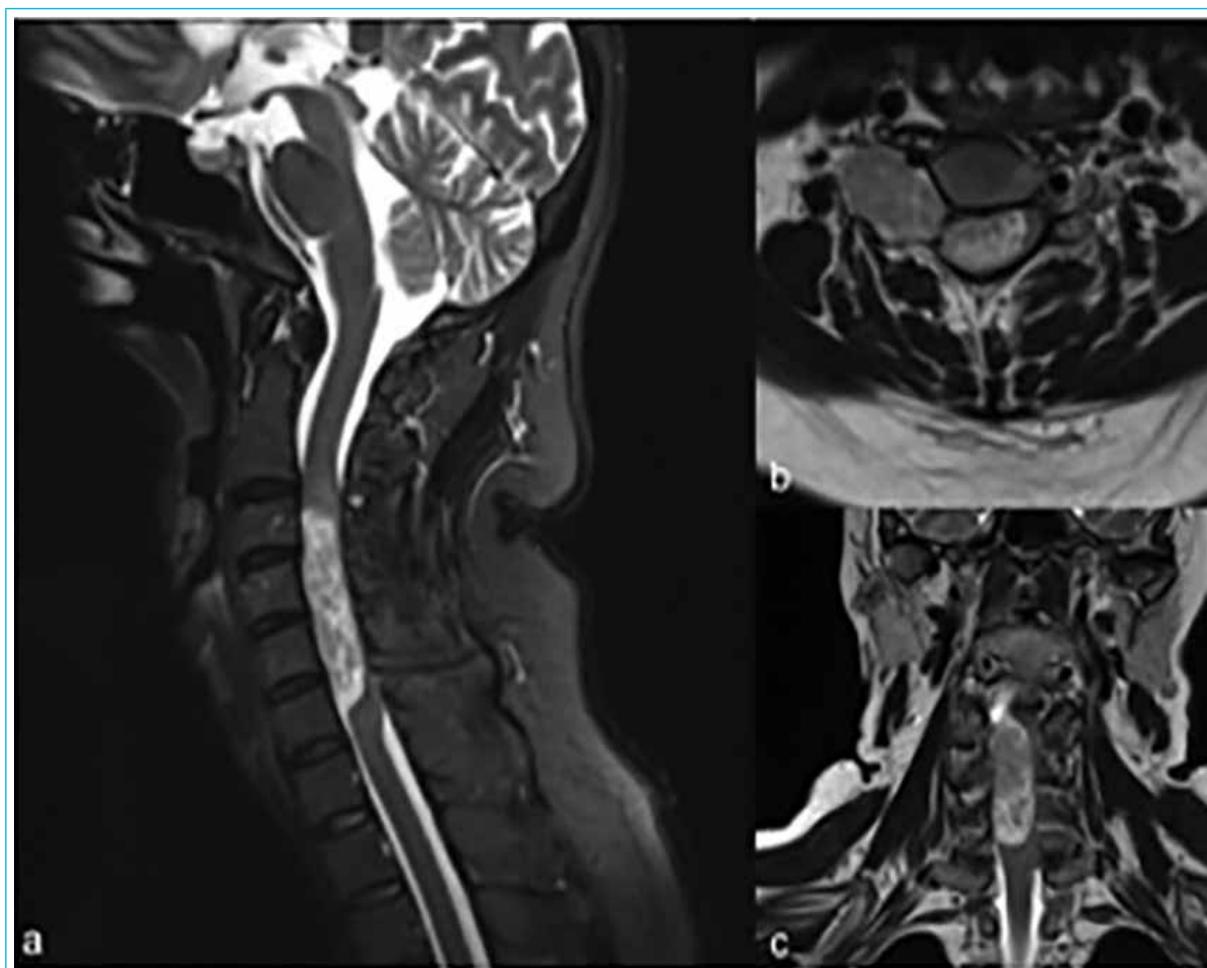


FIGURA 1. Imagens de RM, observando-se uma neoformação cervical intradural com componente extra-foraminal centrada na raiz de C5 direita. a) RM sagital; b) RM axial; c) RM coronal.

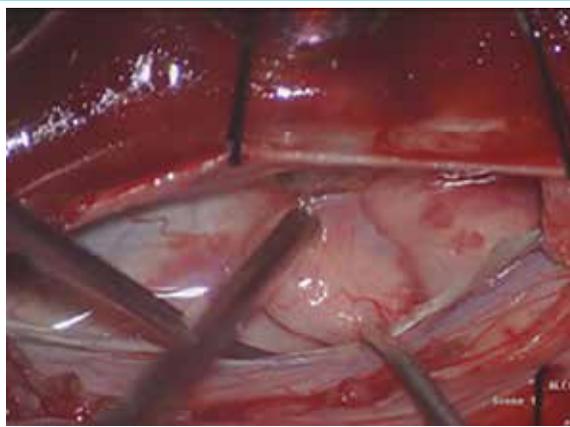


FIGURA 2. Imagem de microscopia intraoperatória, observando-se o componente intradural da lesão.

do de salientar os seguintes défices: força muscular grau 4 em C5-C8, grau 3 em T1, grau 1 em L2, grau 2 em L3 e grau 4 em L4-S1. Adicionalmente, apresentava reflexo clitoroanal ausente e contração anal voluntária apesar do tônus do esfíncter anal externo se encontrar diminuído. Sem outras alterações.

O estudo com ressonância magnética (RM) cervical revelou a presença de uma volumosa neoformação cervical intradural com componente extra-foraminal centrado na raiz de C5 direita, foraminal e intra-raquidiano, com 3,2 cm de maior eixo no componente extra-foraminal, assumindo a forma típica de haltere (*dumbbell tumour*), com moldagem óssea no buraco de conjugação C4-C5. O componente intra-raquidiano ocupava o canal medular na sua quase totalidade, condicionando colapso marcado do cordão medular, desviando-o para a esquerda. Apresentava de maior diâmetro craniocaudal 5,9 cm e transversal 3,8 cm neste componente (Fig. 1).

O tumor foi ressecado através de abordagem cervical posterior. Após instrumentação às massas laterais de C3 a C6 e transpedicular de C7, foi realizada laminectomia de C4-C6, incisão dural para identificação do tumor com exploração e excisão microscópica do componente tumoral intra-raquidiano. Seguidamente, a exploração e excisão microscópica do componente foraminal e extra-foraminal exigiu o sacrifício articular para acesso à totalidade da lesão (Fig. 2). A lesão tumoral apresentava bordos bem delimitados no componente intra-raquidiano e de difícil definição nos restantes componentes com necessidade, por isso, do sacrifício da raiz de C5 direita. O apoio microscópico aumentou a possibilidade de vi-

sualização direta da massa tumoral, melhor controlo de hemóstase durante o acesso ao espaço extra-raquidiano e melhor definição dos bordos lesionais.

A lesão tumoral foi enviada para estudo histopatológico que revelou um tumor das bainhas nervosas (schwannoma), sem sinais de atipia ou malignidade. Confirmou, adicionalmente, intersecção dos planos de clivagem com células axonais compatível com o sacrifício da raiz de C5 direita.

A doente revelou melhoria progressiva da sintomatologia neurológica, tendo cumprido internamento de longa duração com reabilitação física diária. Aos 2 anos de seguimento, apresenta marcha autónoma, com grande autonomia nas atividades da vida diária, força muscular grau 4 na globalidade dos segmentos, embora mantenha grau 3 em L2 e sem alterações autonómicas, assim como uma fixação cervical posterior estável no estudo radiológico efetuado (Fig. 3).

▲ Discussão

O schwannoma é o tumor extra-medular primário mais frequente. Tem um crescimento lento e a sintomatologia de apresentação está associada com o grau de compressão medular.¹ A RM é o exame complementar de eleição para a identificação e caracterização anatómica da lesão. Geralmente, são isointensos em T1 e hiperintensos em T2. Com o crescimento progressivo para os espaços foraminal e extra-foraminal podem apresentar a forma de um haltere (*dumbbell tumour*) e moldar os limites ósseos vertebrais.¹ Segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde, são tumores periféricos do tipo I, estando muitas vezes associados à neurofibromatose tipo II. São extradurais em 70% dos casos e intradurais em 30%.¹ O tratamento deste tipo de tumores é quase sempre cirúrgico, de preferência com apoio microscópico intra-operatório para melhor definição dos bordos lesionais, tendo como principais objetivos a excisão tumoral total e recuperação dos défices neurológicos instalados.³

O planeamento pré-operatório deve ter em conta três aspetos: escolha do tipo de abordagem cirúrgica, a prevenção de instabilidade e deformidade consequente à exposição intracanal para o procedimento de excisão tumoral e prever a necessidade de sacrifício de raízes nervosas dado o envolvimento radicular frequentemente neste tipo de tumores.⁴

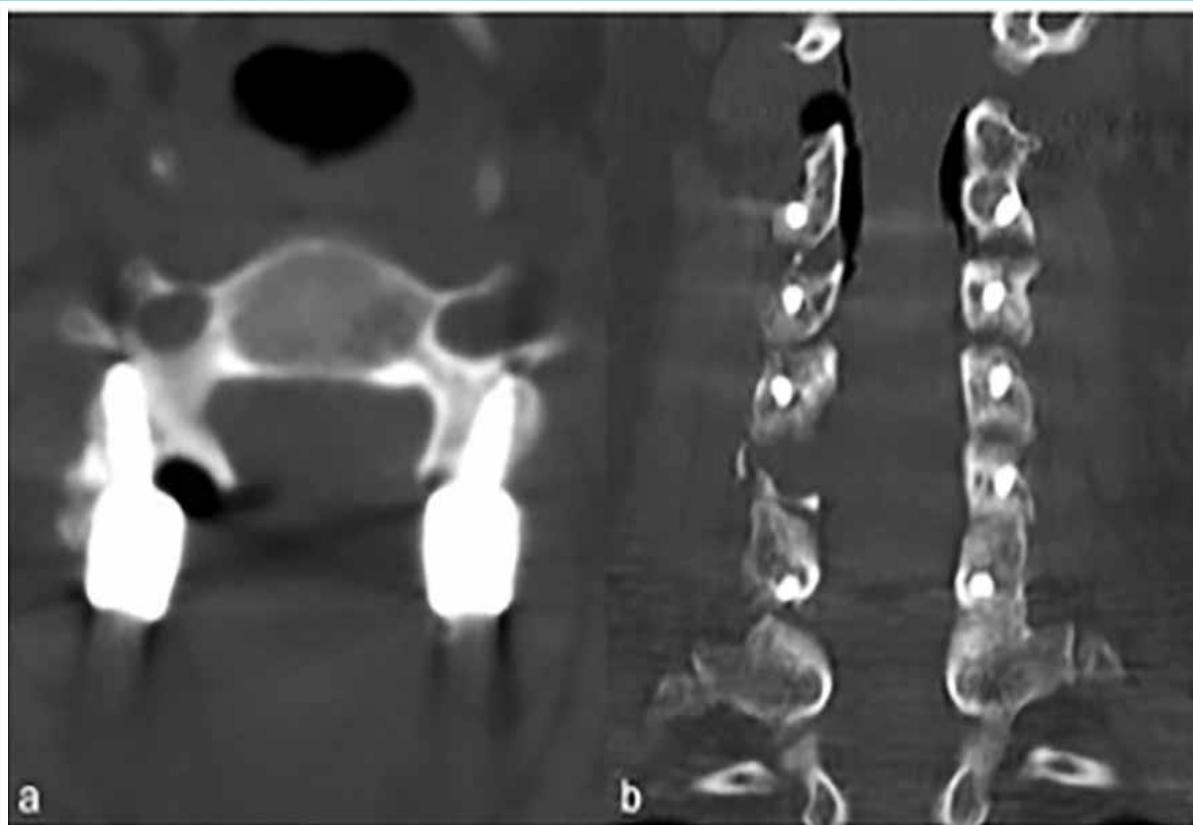


FIGURA 3. Imagem de radiografia em face a) e perfil b), observando instrumentação às massas laterais de C3 a C6 e transpedicular em C7.

Tradicionalmente, estes tumores são ressecados por via cervical posterior, embora estejam descritas abordagens ântero-laterais e anteriores, dependendo da proporção do componente tumoral extra-raquidiano.^{3,5} A combinação de abordagens pode ser necessária de modo a prevenir recidivas por excisão incompleta. No estudo de Nakamura *et al*, numa série de 75 doentes, verificou-se ressecção tumoral incompleta em 18 doentes, todos submetidos a via posterior isolada.⁴ Na série de Gu *et al*, num total de 41 doentes, a ressecção tumoral foi incompleta em sete doentes submetidos a via posterior isolada.³ No caso apresentado, a acessibilidade à totalidade do componente extra-raquidiano obrigou ao sacrifício articular no nível afetado. Contudo, a boa delimitação lesional permitiu a excisão total via posterior isolada sem necessidade de abordagens adicionais.

A instabilidade cervical a médio e longo prazo associada à laminectomia e ao sacrifício articular necessário para abordagem dos componentes foraminal e extra-foraminal é evitada com instrumentação posterior, complementando o tratamento da lesão

tumoral.⁶⁻⁹ Estão descritas na literatura abordagens minimamente invasivas que, pela menor dimensão do tumor e localização restrita, permitem a preservação articular com garantia da estabilidade articular.⁵ Neste caso, no entanto, atendendo à dimensão do tumor, estas técnicas não poderiam ser utilizadas.

A exérese tumoral total implica frequentemente o sacrifício da raiz envolvida dada a proximidade e ausência de bordo lesional dissecável.¹⁰ Em oposição, a preservação da raiz envolvida implica ressecção incompleta com um risco elevado de recrescimento tumoral e necessidade de cirurgia adicional. A incidência de défices neurológicos sensitivos e motores pode acontecer em 25% dos casos. Contudo, existem relatos de recuperação sensitiva e motora em períodos alargados de seguimento, ficando os défices restritos a 8% dos casos.^{4,11} A compensação neurológica entre dermatomos e miótomos adjacentes melhora o estado funcional dos doentes, embora possa ser insuficiente em alguns casos. A ressecção de C5 e C8 está associada a défices funcionais significativos devido à ausência de inervação adjacente no músculo

deltoide e intrínsecos,⁴ facto não verificado no caso apresentado, dada a melhoria significativa da doente com um resultado funcional satisfatório e sem assimetria na mobilização dos segmentos afetados.

▲ Conclusão

Em conclusão, este caso clínico impressiona pelo tamanho e extensão da lesão e pela melhoria, quer dos défices neurológicos quer da qualidade de vida, após o tratamento de uma lesão negligenciada no país de origem da doente, chamando também a atenção para a realidade dos cuidados de saúde noutros locais. A consideração pré-operatória de diversos fatores e correto planeamento cirúrgico são essenciais para melhorar o resultado cirúrgico e evitar complicações associadas ao procedimento.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

▲ Referências

1. Abul-Kasim K, Thurnher M, McKeever P, Sundgren P. Intradural spinal tumors: current classification and MRI features. *Neuroradiology*. 2007;50:301-14.
2. Seppälä M, Haltia M, Sankila R, Jääskeläinen J, Heiskanen O. Long-term outcome after removal of spinal schwannoma: a clinicopathological study of 187 cases. *J Neurosurg*. 1995;83:621-6.
3. Gu B, Park J, Roh S, Jeon S, Jang J, Hyun S, et al. Surgical strategies for removal of intra- and extraforaminal dumbbell-shaped schwannomas in the subaxial cervical spine. *Eur Spine J*. 2014;24:2114-8.
4. Nakamura M, Iwanami A, Tsuji O, Hosogane N, Tsuji T, Ishii K, et al. Long-term surgical outcomes of cervical dumbbell neurinomas. *J Orthop Sci*. 2013;18:8-13.
5. Dehcordi S, Marzi S, Ricci A, Di Cola F, Galzio R. Less invasive approaches for the treatment of cervical schwannomas: our experience. *Eur Spine J*. 2011;21:887-96.
6. Jiang L, Lv Y, Liu X, Ma Q, Wei F, Dang G et al. Results of surgical treatment of cervical dumbbell tumors. *Spine*. 2009;34:1307-14.
7. Asazuma T, Toyama Y, Maruiwa H, Fujimura Y, Hirabayashi K. Surgical strategy for cervical dumbbell tumors based on a three-dimensional classification. *Spine*. 2004;29:E10-E4.
8. Ozawa H, Kokubun S, Aizawa T, Hoshikawa T, Kawahara C. Spinal dumbbell tumors: an analysis of a series of 118 cases. *J Neurosurg*. 2007;7:587-93.
9. Hong-Wan N, Ee-Chon T, Qing-Hang Z. Biomechanical effects of c2-c7 intersegmental stability due to laminectomy with unilateral and bilateral facetectomy. *Spine*. 2004;29:1737-45.
10. McCormick P. Surgical management of Dumbbell tumors of the cervical spine. *Neurosurgery*. 1996;38:294-300.
11. Celli P. Treatment of relevant nerve roots involved in nerve sheath tumors: removal or preservation? *Neurosurgery*. 2002;51:684-92.

Schwannoma do Acústico: Abordagem por Radiocirurgia *Gamma Knife*: Tratamento Multidisciplinar

Acoustic Schwannoma: Gamma Knife Radiosurgery Approach: Multidisciplinary Treatment

João Pedro Leandro¹, José Manuel Brás²

Autor Correspondente: João Leandro [joao.leandro@jmellosaude.pt]

■ RESUMO

Os autores apresentam o caso clínico de um doente de 44 anos com schwannoma do oitavo par craniano. Este tumor, apesar de benigno, ao desenvolver-se no canal auditivo interno e ângulo pontocerebeloso, torna-o de difícil acesso cirúrgico. Neste caso, pelas suas características, dimensão, quadro clínico e idade do paciente, optou-se por uma abordagem terapêutica não invasiva por radiocirurgia *gamma knife*, evitando-se desta forma uma cirurgia aberta e as possíveis sequelas neurológicas daí decorrentes, nomeadamente, surdez, ou paralisia facial.

O doente realizou o tratamento em janeiro de 2012, encontrando-se atualmente assintomático sem alterações neurológicas e sem evidência de crescimento tumoral.

É pois possível em casos selecionados, abordar este tipo de tumores de forma segura, rápida e não invasiva.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Neurinoma Acústico/cirurgia; Radiocirurgia

■ ABSTRACT

The authors present a clinical case of a 44-year-old patient with eighth cranial nerve schwannoma. This tumor is benign but it develops inside the internal auditory canal and cerebello-pontine angle, areas of difficult surgical access.

In the present case, because of its characteristics, size, clinics and age of the patient, a noninvasive approach by gamma knife radio surgery was chosen, avoiding open surgery and eventual neurological sequel, namely, deafness or facial nerve palsy.

The patient did the treatment in January 2012, and is now asymptomatic, without neurologic deficits and has no evidence of tumor regrowth.

It is possible, in selected cases, to approach these tumors in a safe, rapid and noninvasive way.

KEYWORDS: Adult; Neuroma, Acoustic/surgery; Radiosurgery

Introdução

Os tumores do nervo acústico constituem, segundo dados do House Ear Institute, 6%-10% de todos os tumores cerebrais e representam cerca de 90% das afeções do ângulo pontocerebeloso (APC). Historicamente derivam da bainha de Schwann, sendo constituídos por células alongadas, em paliçada nos pequenos tumores. Nos grandes tumores, temos ainda degeneração quística nas áreas centrais, possivelmente por deficiência de vascularização. Ao contrário dos neuromas de amputação, em que há fibras nervosas envelhecidas, o schwannoma não contém fibras nervosas.

Apesar de ser frequentemente referido como neurinoma, a denominação mais adequada é schwannoma vestibular (SV).

Os SV são de origem desconhecida. Cushing, 1917 e Revilla, 1948 acreditavam haver uma relação com trauma na região occipital. A exacerbação dos sintomas por vezes observada na gravidez levantou a hipótese de mecanismos hormonais estarem na origem da evolução do tumor.

A hereditariedade é pouco provável, com exceção dos casos indiscutíveis dos schwannomas da doença de Von Recklinghausen (neurofibromatose tipo II).

O ramo superior do nervo vestibular é mais predisposto ao desenvolvimento dos SV e o local de início do seu desenvolvimento na maioria dos casos é o fundo do canal auditivo interno (CAI). O ramo coclear do oitavo par craniano raramente está na origem do schwannoma.

Um estudo europeu multicêntrico e um estudo realizado de 2000 a 2004 no Japão não demonstraram aumento de incidência do tumor pelo uso de telemóveis.

A evolução do diagnóstico do SV contribuiu significativamente para a melhoria do resultado do seu tratamento.

O principal sintoma da doença é a perda auditiva, frequentemente associada a zumbido. Surge como consequência da compressão do nervo coclear e de perturbações da vascularização da cóclea. Este mecanismo vascular explica a possibilidade de surdez atípica, súbita, flutuante, muitas vezes com características audiométricas de comprometimento periférico.

TABELA 1.
Classificação de schwannomas vestibulares.

Grau I	Tumor exclusivamente intra-canalicular
Grau II	Tumor ocupa ou não o segmento intra-canalicular e projeta-se na fossa posterior sem atingir o tronco cerebral
Grau III	Tumor ocupa a fossa posterior e contacta com o tronco cerebral, sem desvio da linha média
Grau IV	Tumor ocupa a fossa posterior e empurra o tronco cerebral, deslocando-o da linha média

TABELA 2.
Sequência habitual do aparecimento e da progressão dos sintomas e sinais.

1	Problemas auditivos e labirínticos
2	Cefaleias occipitofrontais acompanhadas de desconforto suboccipital
3	Descoordenação e instabilidade de origem cerebelosa
4	Sinais de compromisso dos nervos cranianos vizinhos
5	Aumento da pressão intracraniana com edema papilar e suas consequências
6	Disartria, disfagia e finalmente crise cerebelar e dificuldades respiratórias

Outros sintomas e sinais também podem ser encontrados, como vertigens e tonturas, cefaleias, hipotesias e paralisias.

Nem sempre os sinais clínicos são proporcionais ao tamanho do tumor.

Classicamente, os SV são diagnosticados por volta da quinta década de vida e verifica-se uma preponderância do sexo feminino na maioria das séries.

O diagnóstico precoce é crucial para o prognóstico. É necessário que o médico esteja particularmente vigilante, investigando todos os casos de surdez neurossensorial, principalmente se assimétrica.

A remoção completa do SV só é possível através de cirurgia, pois é o único tratamento que permite retirar o tumor inteiro, tornando rara a recidiva. É também o método de tratamento mais invasivo e associado a maior número de complicações.

As outras opções terapêuticas são a conduta expectante (“*wait and scan*”) em tumores muito pequenos (classe I) ou pacientes com idade avançada e/ou com más condições para cirurgia, com tumores sem com-

pressão importante no tronco cerebral ou que recusam tratamento.

A radiocirurgia *gamma knife* (GK) está indicada sobretudo em casos de tumores de classe I a III com tamanho inferior a 3 cm de diâmetro. Neste tratamento o objetivo é controlar o crescimento tumoral com um método terapêutico minimamente invasivo e com uma taxa de complicações ou efeitos acessórios muito baixa.

Os resultados da cirurgia do SV evoluíram muito com os avanços do diagnóstico e da microcirurgia com monitorização neurofisiológica.

No passado, quando o diagnóstico era realizado apenas em tumores grandes, a mortalidade cirúrgica era enorme. Assim que o avanço das técnicas permitiu um diagnóstico precoce, a preocupação passou a ser a preservação do nervo facial cuja integridade é hoje possível na grande maioria dos casos operados e está diretamente relacionada com o tamanho do tumor. Atualmente, o grande desafio é a preservação da audição. No entanto, as complicações associadas com a cirurgia são ainda frequentes - 20% dos casos - sendo as principais a lesão do nervo facial, fístula de liquor, infecção e deiscência de sutura e meningite - mais raras mas mais graves são as lesões vasculares (isquemia, hemorragia, trombose venosa) e as complicações médicas/anestésicas que podem originar mortalidade (estimada entre 0,5 e 1%).

A cirurgia do SV tem sido objeto de muitas publicações por otorrinolaringologistas e neurocirurgiões, com grandes discussões principalmente quanto à via de acesso, as complicações intra e pós-operatórias, os tumores residuais e recidivas e a preservação da audição.

A radiocirurgia GK é um tratamento minimamente invasivo que não envolve a realização de qualquer ato cirúrgico (apesar do seu nome), não necessita de anestesia geral e pode ser realizado por qualquer doente mesmo com comorbilidades que contraindiquem a cirurgia convencional, como anticoagulação, doença cardíaca ou outras. O internamento necessário é de apenas 24 horas e não existem complicações associadas à sua realização. Consiste na aplicação duma única dose de radiação no tumor utilizando equipamento dedicado - GK. A radiocirurgia pode também ser realizada por outros equipamentos - acelerador linear - habitualmente utilizados em ra-

dioterapia convencional mas com perfil de segurança mais baixo e com maior risco de efeitos acessórios.

A radiocirurgia GK tem ao longo do tempo vindo a ser cada vez mais utilizada em função dos resultados obtidos que variam entre os 90 a 98% de sucesso no controlo de crescimento tumoral e na quase ausência de complicações quer ao nível do nervo facial quer na preservação da audição.

Tem-se assistido nos últimos anos a uma redução do número de SV operados, provavelmente pelo aumento do número de casos tratados por GK. Por outro lado, tem-se assistido a um aumento do número de complicações nos doentes operados por cirurgia aberta, provavelmente por tenderem a ser encaminhados para cirurgia convencional, apenas os tumores de grandes dimensões.

▲ Caso Clínico

Os autores apresentam o caso clínico de um doente de 44 anos, de nacionalidade Suíça, gestor, que apresentava queixas de zumbido à direita com seis meses de evolução. Descrevia-o como constante ao longo do dia, pulsátil, de tonalidade aguda e que agravava com situações de *stress*. Comparava este zumbido ao som emitido por um medidor de radioatividade. Apresentava ainda queixas de instabilidade à marcha, negando vertigem rotatória, náuseas ou vômitos. Descrevia também sensação de pressão no olho direito, negando alteração da visão ou hipoacusia.

O exame objetivo era normal, nomeadamente, otoscopia e exame neurológico sumário.

TABELA 3.
Exames complementares de diagnóstico.

Audiograma tonal simples	Hipoacusia de tipo neurosensorial de grau ligeiro nas frequências acima de 4000 Hz à direita, sendo normal à esquerda
Impedância	Sem alterações
Potenciais evocados auditivos do tronco cerebral	Sem alterações
TC ouvidos	Lesão no CAI direito
Ressonância magnética cranioencefálica (RM CE)	Lesão, intra-canal, com 9 mm de diâmetro, sugestivo de schwannoma do acústico (grau I)

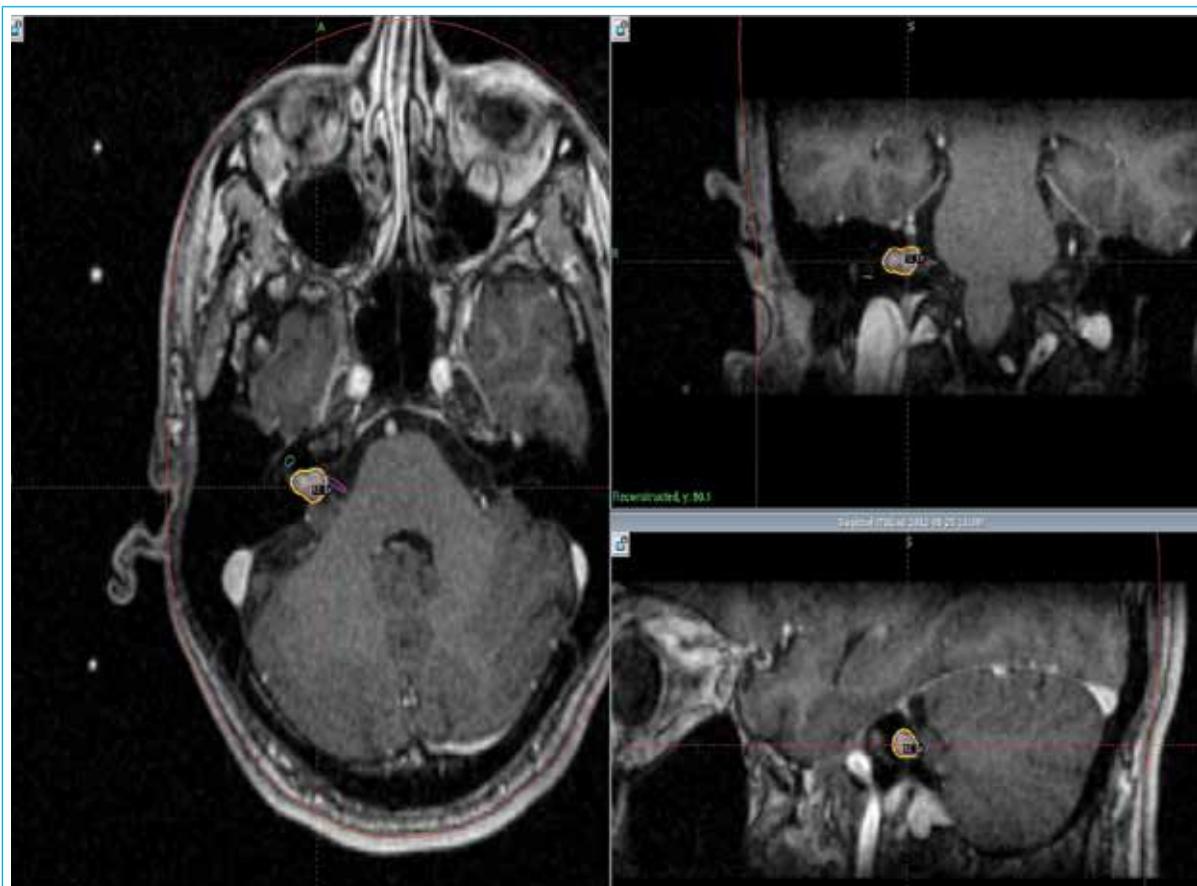


FIGURA 1. Ressonância magnética.

Perante o diagnóstico foram discutidas com o doente as possibilidades terapêuticas, nomeadamente, cirurgia aberta ou radiocirurgia GK, abordando todas as vantagens e inconvenientes (Tabela 3).

O doente optou pelo tratamento de radiocirurgia GK, sendo encaminhado para o Centro Gamma Knife do Hospital CUF Infante Santo (único centro no país onde este equipamento está instalado).

Foi internado no dia do tratamento tendo-se procedido a:

1. Colocação de quadro estereotáxico Leksell sob anestesia local
2. Realização de ressonância magnética (RM) (T1, T1 Gad, T2) (Fig. 1) e tomografia computadorizada (TC) para planeamento do tratamento
3. Tratamento - Volume tratado 220 mm³, dose 12 Gy, isodose 60%. Duração do procedimento - 45 minutos

O doente teve alta clínica no final do dia, a seu pedido, tendo retomado a sua atividade profissional no dia seguinte.



FIGURA 2. Equipamento de radiocirurgia GK.

O doente realizou controlo imagiológico ao fim de seis meses e desde aí anualmente, realizando ressonância magnética cranioencefálica (RM CE) e exames audiométricos. O doente regressou à Suíça, seu país natal, em 2013, mantendo vigilância da evolução clínica no Hospital Universitário de Basileia, com o qual os autores se mantêm em contacto.

Do ponto de vista imagiológico verifica-se variação

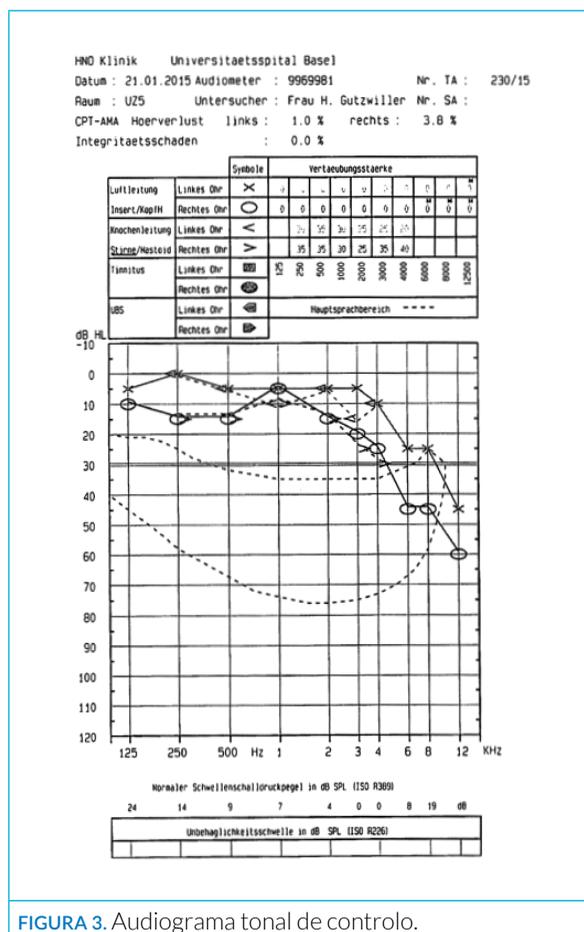


FIGURA 3. Audiograma tonal de controlo.

de 1 mm em relação à imagem inicial que não é valorizável face às características da medição e do próprio tratamento, sendo apenas um aspeto a vigiar.

Do ponto de vista clínico o doente apresenta-se bem, referindo apenas zumbido em períodos de maior stress, referindo que desaparece completamente após estes períodos. Não apresenta instabilidade nem pressão no olho direito como anteriormente.

Do ponto de vista audiométrico, apresenta curvas simétricas de hipoacusia de tipo neurosensorial de grau ligeiro nas frequências acima de 4000 Hz bilateralmente (padrão de presbiacusia) (Fig. 3).

Discussão

Este caso representa uma das situações cada vez mais frequentes no tratamento do neurinoma do acústico - doente jovem, com vida profissional ativa, com sintomas ligeiros e sem qualquer deficit do ponto de vista neurológico - o que fazer?

A clássica e ainda muito frequente abordagem “wait

and scan” é claramente uma opção nos tumores muito pequenos mas discutível em tumores de grau II ou superior. Por outro lado, a evolução da perda auditiva nem sempre acompanha o crescimento volumétrico do tumor, pelo que alguns autores recomendam tratar quando a perda auditiva é progressiva independentemente do crescimento tumoral.

A cirurgia convencional é historicamente o método mais utilizado no tratamento deste tumor, sobretudo pela necessidade de descomprimir o tronco cerebral quando o seu volume é significativo na altura do diagnóstico. Atualmente continua a ser o método de tratamento indicado em tumores de tamanho superior a 3 cm. A presença de complicações associadas ao procedimento constitui um dos fatores mais relevantes na opção de escolha em casos de tumores de grau II ou III. De facto, ao contrário do que acontece com a radiocirurgia, onde praticamente não existem complicações associadas ao procedimento, na cirurgia estas são relativamente comuns ocorrendo em cerca de 20% dos casos, existindo uma relação direta com a experiência das equipas cirúrgicas.

A radiocirurgia GK cuja eficácia no controlo do crescimento tumoral, sobretudo em tumores de pequeno e médio volume está comprovada, torna possível a opção por um tratamento diferente da cirurgia convencional, seguro, eficaz e que permite ao doente manter a sua vida normal.

Neste caso, após discutidas todas estas opções com o doente, a sua escolha foi a radiocirurgia GK, o que permitiu realizar o tratamento com um internamento inferior a 24 horas, tendo o doente podido ir a uma reunião de negócios no dia seguinte ao procedimento, situação inimaginável após cirurgia clássica.

Apresenta nesta altura um *follow-up* superior a 3 anos, realizando periodicamente RM e audiogramas, agora na Universidade de Basileia. O doente não apresenta qualquer déficit neurológico e a sua audição encontra-se simétrica e dentro do expectável para o grupo etário. A situação clínica mantém-se estável quer do ponto de vista clínico quer imagiológico.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

DIREITO À PRIVACIDADE E CONSENTIMENTO INFORMADO: Os autores declaram que foi obtido consentimento para a publicação do caso clínico.

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.

Referências

1. Arthurs BJ, Fairbanks RK, Demakas JJ, Lamoreaux WT, Giddings NA, Mackay AR, et al. A review of treatment modalities for vestibular schwannoma. *Neurosurg Rev.* 2011;34:265-77; discussion 277-9.
2. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Rutkowski MJ, Fang S, Cheung SW, et al. Beyond audiofacial morbidity after vestibular schwannoma surgery. *J Neurosurg.* 2011;114:367-74.
3. Pinna MH, Bento RF, Neto RV. Vestibular schwannoma: 825 cases from a 25-year experience. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2012;16:466-75.
4. Lipski SM, Hayashi M, Chernov M, Levivier M, Okada Y. Modern Gamma Knife radiosurgery of vestibular schwannomas: treatment concept, volumetric tumor response, and functional results. *Neurosurg Rev.* 2015;38:309-18; discussion 318.
5. Patel S, Nuño M, Mukherjee D, Nosova K, Lad SP, Boakye M, et al. Trends in surgical use and associated patient outcomes in the treatment of acoustic neuroma. *World Neurosurg.* 2013;80:142-7.
6. Woellner RC, Schuknecht HF. Hearing loss from lesions of the cochlear nerve: an experimental and clinical study. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1955;59:147-9.
7. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Ahlbom A, Auvinen A, Blaasaas KG, Cardis E, et al. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries. *Br J Cancer.* 2005;93:842-8.
8. Takebayashi T, Akiba S, Kikuchi Y, Taki M, Wake K, Watanabe S, et al. Mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Occup Environ Med.* 2006;63:802-7.
9. Bento RF, Brito RV, Sanchez TG, Miniti A. The transmastoid retrolabyrinthine approach in vestibular schwannoma surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127:437-41.
10. Souza OG, Siqueira JM. Conclusões e recomendações da 1ª conferência Internacional de neuroma do acústico. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 1992;58:257-9.
11. Sauvaget E, Kici S, Kania R, Herman P, Tran Ba Huy, P. Sudden Sensorineural hearing loss as a revealing symptom of Vestibular Schwannoma. *Acta Otolaryngol.* 2005;125:592-5.
12. Flickinger JC, Lunsford LD, Coffey RJ. Radiosurgery for acoustic neurinomas. *Cancer.* 1991;67:345-53.

Síndrome de Charles Bonnet: Uma Abordagem Multidisciplinar

Charles Bonnet Syndrome: A Multidisciplinary Approach

Catarina da Costa Campos¹, Maria do Céu Ferreira¹, Joana Mesquita Machado¹

Autor Correspondente: Catarina da Costa Campos [ana.campos@hospitaldebraga.p]

■ RESUMO

A síndrome de Charles Bonnet envolve, muitas vezes, uma abordagem multidisciplinar, abrangendo geralmente as especialidades de Psiquiatria, Neurologia e Oftalmologia.

Descreve-se o caso clínico de uma doente de 94 anos de idade que recorre à consulta de Psiquiatria por queixas de atividade alucinatoria visual com *insight*, sem mais alterações do pensamento ou senso-percepção associadas. A nível dos antecedentes médico-cirúrgicos destaca-se o seguimento em consultas de Oftalmologia por catarata senil, glaucoma e atrofia ótica glaucomatosa que condicionavam franca diminuição da acuidade visual bilateral. Concluiu-se tratar de uma síndrome de Charles Bonnet, tendo-se investido, a nível de tratamento, em medidas sobretudo comportamentais, de acordo com o estado da arte.

PALAVRAS-CHAVE: Alucinações Visuais; Idoso; Síndrome de Charles Bonnet; Transtornos da Visão

■ ABSTRACT

The Charles Bonnet syndrome is a disease that often involves a multidisciplinary approach, usually covering the specialties of psychiatry, neurology and ophthalmology.

We describe a clinical case of a 94-years-old patient who resorted to the psychiatry consultation with complaints of visual hallucinatory activity with insight, not associated with thought or perception disorder. In her medical and surgical history we highlight her follow-up in ophthalmology consultations since she suffered from senile cataract, glaucoma and glaucomatous optic atrophy that conditioned a substantial decrease of her visual acuity bilaterally. It was concluded that we were in the presence of a Charles Bonnet syndrome, and, in terms of treatment, we invested mainly in behavioral measures, according to the state of the art.

KEYWORDS: Aged; Charles Bonnet Syndrome; Visual Hallucinations; Vision Disorders

1. Serviço de Psiquiatria do Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Introdução

A síndrome de Charles Bonnet (SCB) é uma doença que, dadas as suas características clínicas, muitas vezes leva o doente a procurar ajuda junto de médicos psiquiatras, neurologistas e/ou oftalmologistas. Tal exige esforços coordenados, e não discordantes, por parte dos profissionais destas três especialidades, com o objetivo de proporcionar o maior bem-estar possível ao doente que padece desta enfermidade. Uma vez que se trata de uma doença que potencialmente pode provocar alguns desafios em termos de diagnóstico diferencial e tratamento, e que envolve a intervenção de especialidades tão distintas, é de extrema importância um consenso entre os clínicos em termos de abordagem destes doentes, independentemente da especialidade a que o doente recorra em primeiro lugar. É desta forma essencial recordar aos vários clínicos das diferentes áreas médicas e cirúrgicas, que poderão receber estes doentes das características clínicas e das formas adequadas de intervenção numa doença cuja incidência se espera que venha a crescer consideravelmente nos próximos anos com o aumento da esperança média de vida.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino de 94 anos. Viúva há 30 anos, com seis filhos. Ex-operária numa fábrica de cerâmicas. Com o 3º ano de escolaridade.

Trata-se de uma doente sem antecedentes psiquiátricos. A nível de antecedentes médico-cirúrgicos destaca-se a existência de catarata senil; glaucoma e atrofia ótica glaucomatosa que condicionam diminuição moderada a grave da acuidade visual bilateral, já em seguimento em consulta de Oftalmologia. Também com antecedentes de hipertensão arterial, dislipidemia e carcinoma basocelular da hemiface direita submetida a cirurgia de ressecção em 2013.

A doente encontrava-se medicada com anti-hipertensores (perindopril, indapamida, hidroclorotiazida, amilorida), hipolipemiante (sinvastatina), e colírios oculares (bimatoprost, dorzolamida, tartarato de brimonidina e timolol). Sem história de alterações medicamentosas recentes.

Referenciada para consultas de Psiquiatria pelo médico de família por atividade alucinatória visual.

Na consulta de Psiquiatria a doente descrevia atividade alucinatória sob a forma de alucinações visuais complexas, com início há cerca de três meses: *“Vejo uma autêntica povoação: homens com máscaras que colocam rãs dentro da boca e do nariz. Vejo crianças a comer pão e a dançar. Há mulheres vestidas de blusa vermelha e saias amarelas que trazem fardos de lenha às costas. Já os vi encaminharem-se em fila para a igreja. Umhas vezes sentam-se ao meu lado ou encostam-se às árvores que aparecem na minha sala de estar e põem-se a ver TV, e outras vezes, fazem-me gestos. Também vejo montes, casas e muitos animais como cães ou cabras...”* (sic)

Segundo a descrição da doente, as alucinações visuais pioravam durante a noite e em locais pouco iluminados. Estas eram puramente visuais e, portanto, silenciosas. Verificava-se a ausência de atividade alucinatória noutras modalidades sensitivas, para além da visual. Não existia ideação delirante secundária ou outras alterações do pensamento e a doente mostrava crítica total quanto à natureza irreal das suas experiências visuais.

Apesar da idade avançada, a doente mostrava-se independente para as suas atividades de vida diária, apenas com algumas limitações relacionadas com a fraca acuidade visual, e não se verificou qualquer evidência de deterioração cognitiva.

No sentido de excluir eventual causalidade orgânica para as queixas apresentadas foram realizados exames analíticos (bioquímica com provas renais, hepáticas, glicémia, perfil lipídico, ionograma, ácido fólico, vitamina B12 e proteína C-reativa; hemograma com plaquetas e função tiroideia), tomografia computadorizada cerebral e eletroencefalograma, que não revelaram alterações.

Tendo em conta a sintomatologia apresentada e a normalidade dos exames complementares de diagnóstico, concluiu-se que a doente possuía a SCB. Desta forma, não foi prescrito qualquer psicofármaco, tendo sido fornecidos conselhos psicoeducativos quanto à natureza não psiquiátrica da sua patologia e dados conselhos que comprovadamente ajudam estes doentes a atenuar a sintomatologia apresentada. Uma vez que a doente já se encontrava a ser seguida pela especialidade de oftalmologia não foi necessária a sua referenciação.

Discussão

Apesar de não existirem critérios diagnósticos universalmente aceites, uma história de alucinações visuais recorrentes, associadas a deterioração da visão moderada a grave, conservando os doentes *insight* quanto à irrealidade das suas experiências alucinatórias suporta o diagnóstico de SCB.¹

Esta é uma entidade que é menos excepcional do que se julga, sobretudo entre a população geriátrica com deterioração da visão moderada a grave associada. No entanto, dada a idade de instalação dos sintomas, é frequente que sejam erroneamente interpretados como sendo resultantes de quadros confusionais, demenciais ou psicóticos.¹ Desta forma, o correto diagnóstico desta doença é de suma importância, considerando as sérias implicações dos diagnósticos alternativos.

As alucinações visuais nesta síndrome podem ser simples (*flashes* de luz, linhas ou padrões geométricos que podem ser coloridos) ou complexas (com imagens bem definidas e relativamente estereotipadas que frequentemente envolvem animais, figuras de cores garridas, grupos de pessoas e podem incluir autênticos cenários paisagísticos).¹ Estas imagens são experienciadas pelo doente como ocorrendo no espaço exterior, e para o diagnóstico é necessário que os doentes possuam crítica, sendo que um *insight* deficitário deve levar à consideração de outros diagnósticos.¹ Na verdade, apesar do termo “alucinação” ser recorrentemente utilizado a nível da literatura científica sobre a SCB, seria mais correto o uso do termo “alucinese”, uma vez que a experiência alucinatória cursa com a sensação de ocorrer no espaço objetivo externo e o doente possui *insight* quanto à sua natureza irreal.

Diferentes teorias foram propostas para explicar a origem das alucinações na SCB, no entanto, não se encontra ainda completamente esclarecido quais os mecanismos neurofisiológicos por detrás desta síndrome, uma vez que nenhuma se mostrou completamente satisfatória. A teoria que hoje vigora é assente numa explicação neurológica e sugere que a perda de acuidade visual, e portanto a perda da estimulação do córtex visual a partir da retina, condiciona uma falta de aferência no sentido da visão, resultando numa desinibição com posterior aumento da atividade espontânea das regiões corticais visuais.²

Atualmente, não existe nenhuma forma de tratamento universalmente aceite para a SCB. As alucinações visuais frequentemente cessam assim que a causa primária de perda de visão é resolvida,³ sendo assim essencial a referência para a especialidade de oftalmologia. Infelizmente, em alguns casos, elas podem persistir por vários anos.³

Os psicofármacos mostraram resultados muito limitados de sucesso^{1,3} e podem não ultrapassar o risco de efeitos secundários, assim como de interações com outras medicações.³

Muitas vezes a origem das alucinações causa mais ansiedade aos pacientes que a própria experiência alucinatória em si, portanto a explicação da natureza das alucinações por parte do clínico e o esclarecimento do paciente e seus familiares quanto ao carácter benigno das alucinações e de que não há doença psiquiátrica subjacente possui um enorme efeito terapêutico,^{1,3} podendo considerar-se esta intervenção a pedra angular do tratamento. Associadamente pode aconselhar-se o doente a adotar algumas medidas comportamentais no sentido de suprimir/atenuar as alucinações e assim melhorar a sua qualidade de vida (Tabela 1).

TABELA 1. Medidas terapêuticas não farmacológicas na síndrome de Charles Bonnet.^{1,3}

Medidas terapêuticas comportamentais na síndrome de Charles Bonnet
Melhoria da iluminação das habitações
Realização de movimentos oculares rápidos ou pestanejo
Encorajar os pacientes a aumentar a estimulação visual
Aumentar as interações sociais e atividades

O caso clínico descrito é representativo de uma situação típica de SCB.

O correto diagnóstico da SCB é de suma importância, não só atentando às sérias implicações dos diagnósticos alternativos, como também devido ao facto de se esperar um aumento da sua frequência à medida que a população envelhece, o que necessariamente obrigará os clínicos a um maior nível de suspeição. Tendo em conta as características da doença é frequente que seja o médico psiquiatra ou até o médico neurologista o primeiro especialista

a observar estes doentes, o qual se deve abster da tentação de administrar psicofármacos a estes doentes. É essencial que o clínico tranquilize o doente e a sua família através da explicação da natureza desta síndrome, numa linguagem que vá de encontro aos interlocutores. Dever-se-á proceder à referenciação do doente para a especialidade de oftalmologia caso este não se encontre já em acompanhamento. Este é um exemplo de uma doença multidisciplinar que envolve os esforços concertados das especialidades de psiquiatria, neurologia e oftalmologia no sentido de uma abordagem centrada na tranquilização do doente, na intervenção paliativa e até, eventualmente, curativa.

CONFLITOS DE INTERESSES: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesses na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade

com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação de dados de doentes.

▲ Referências

1. Jacob A, Prasad S, Boggild M, Chandratre S. Charles Bonnet syndrome - elderly people and visual hallucinations. *BMJ*. 2004;328:1552-4.
2. Fiabins PV. The genesis of phantom (deervation) hallucinations: a hypothesis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;9:775-7.
3. Jan T, Castillo J. Visual Hallucinations: Charles Bonnet Syndrome. *West J Emerg Med*. 2012;13:544-7.

Síndrome de Guillan-Barré: Etiologia e Forma de Apresentação Pouco Comuns

Guillan-Barré Syndrome: Uncommon Presentation and Etiology

Nataliya Polishchuk¹, José Pimentel², Paulo Gomes³

Autor Correspondente: Nataliya Polishchuk [nataliya.polishchuk@jmellosaude.pt]

RESUMO

A síndrome Guillan-Barré é uma polineuropatia motora desmielinizante aguda de natureza autoimune, em regra decorrente de uma infecção viral. A forma clássica de apresentação é a instalação de défice de força muscular dos membros inferiores que pode ser rapidamente ascendente, inclusive com envolvimento dos músculos respiratórios. No entanto, mais raramente, devem ser consideradas outras causas e outras formas de apresentação clínica que pode dificultar a suspeição da doença. Um diagnóstico precoce e uma terapêutica adequada são essenciais para prognóstico.

Os autores relatam um caso de síndrome Guillan-Barré de apresentação pouco comum, constituída predominantemente por diplegia facial. O diagnóstico inicial foi de acidente vascular da protuberância, mas a evolução posterior do quadro clínico permitiu aquele diagnóstico, conjuntamente com os aspetos típicos de exame citoquímico do liquor cefalorraquidiano e do eletromiograma. Foi iniciada imunoglobulina (0,4 g IgG/kg), assistindo-se a uma boa evolução clínica. O estudo laboratorial realizado permitiu excluir as etiologias mais frequentes, admitindo-se como mais provável o tratamento em curso desde há alguns meses com um inibidor do fator de necrose tumoral-alfa, o adalimumab.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Fator de Necrose Tumoral alfa/antagonistas & inibidores; Paralisia Facial; Síndrome Guillan-Barré

ABSTRACT

Guillan-Barré syndrome is an acute, inflammatory, autoimmune, motor, demyelinating polyneuropathy usually following a viral infection. The classic presentation is an ascendant weakness starting in the lower extremities, frequently with respiratory muscles involvement. More rarely, other aetiologies and clinical phenotypes, making more difficult the diagnosis, should be considered. The prognostic pretty much depends on a precocious diagnostic and treatment. The authors describe an uncommon form of Guillan-Barré syndrome presenting with facial diplegia, firstly diagnosed as a brain stem stroke but which posterior evolution, along with lumbar puncture and electromyography data, allowed the diagnosis. The patient was treated with immunoglobulin and the clinic outcome was favourable. For the last months he has been under an anti-tumor necrosis factor alpha, adalimumab, considered to be the etiological factor for this syndrome.

KEYWORDS: Adult; Facial Paralysis; Guillain-Barré Syndrome; Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitor

1. Serviço de Medicina Interna, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 2. Serviço de Neurologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 3. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

Introdução

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polineuropatia aguda, motora e desmielinizante, de etiologia autoimune, que surge após uma síndrome febril, mais frequentemente viral.¹ Apresenta-se, em mais de metade dos casos, com perturbações sensitivas (dores dos membros e parestesias), a que se segue falta de força distal dos membros inferiores, rapidamente progressiva e ascendente, por vezes com envolvimento dos músculos respiratórios e dos dois andares da face, bilateralmente.² Pode também haver atingimento do sistema autónomo, sob a forma, mais frequentemente,² de taquicardia sinusal, flutuação da pressão arterial, sudorese e alterações esfinterianas. Da avaliação clínica sobressai, para além da falta de força, a ausência de reflexos osteotendinosos (ROT). Caracteristicamente, a punção lombar (PL) revela dissociação albumino-citológica (aumento das proteínas e manutenção do número de células habitual),³ e a eletromiografia (EMG) diminuição da amplitude dos potenciais de ação muscular, da velocidade da condução motora e prolongamento, ou mesmo ausência, das ondas F.⁴ O prognóstico é, em regra, favorável; a maioria dos doentes recupera totalmente ou apenas com défices reduzidos da sintomatologia motora; cerca de 17% ficam com défices motores importantes e 10% não sobrevivem.⁵

Este é o quadro clássico que lemos nas descrições dos livros de texto, mas não aquele com que habitualmente nos confrontamos na prática clínica, pois existem leques de apresentação clínica,⁶ aspetos eletromiográficos diversos e até as etiologias são variáveis.

Descrevemos e comentamos um destes casos de SGB inabituais com o intuito de alertar para a necessidade de os ter presente na nossa prática clínica tendo em conta que um diagnóstico célere e uma terapêutica adequada são essenciais para o prognóstico.

Caso Clínico

Mulher de 59 anos, que tinha como antecedentes pessoais uma artrite reumatoide diagnosticada em 2001 e sob adalimumab desde abril de 2016, hipertensão arterial, dislipidemia, hipotireoidismo, histerectomia com ooforectomia bilateral por fibro-

miomas, implante de prótese total do joelho direito e uma cirurgia ao pé esquerdo (queilectomia dorsal do mediotarso e sinovectomia dorsal). Estava medicada com levotiroxina, irbesartan/hidroclorotiazida, sinvastatina e o referido adalimumab.

Recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital CUF Descobertas em julho de 2016 com queixas de coxartalgia e gonartralgia direitas e aparente diminuição da força muscular dos membros inferiores com cerca de 4 dias de evolução. Negava febre, queixas do foro respiratório, gastrointestinal ou geniturinário, atuais ou no passado recente. O exame objetivo não mostrava alterações relevantes, nomeadamente sinais inflamatórios do joelho direito, sendo indolor a sua mobilização ativa e passiva. Teve alta medicada com anti-inflamatórios, analgésicos e relaxante muscular.

No dia seguinte, ao levantar-se da cama, caiu, sem causa aparente, embora admitindo que pudesse ter menos força nos membros inferiores, resultando uma fratura da diáfise do fémur direito, supracondiliana, acima da prótese do joelho (que lhe tinha sido implantada anteriormente) com consequente redução aberta da fratura com osteossíntese realizada no HCD. No pós-operatório imediato, referiu dor na anca bilateralmente, sem relação direta com a queda ou intervenção cirúrgica, e foi notada alteração da mímica facial.

A primeira observação neurológica detetou paresia facial esquerda, de tipo periférica (compromisso dos andares superior e inferior) e hemispoestesia álgica direita com suspeita de lesão vascular da protuberância; a ressonância magnética (RM) encefálica foi condizente com essa suspeita ao revelar uma muito discreta lesão com restrição à difusão hemiprotuberancial esquerda. O quadro neurológico agravou-se nas horas seguintes, acompanhado de incontinência urinária. Na reavaliação neurológica constatou-se diparesia facial e uma tetraparesia com abolição dos ROT dos quatro membros. Os reflexos plantares eram em flexão e não havia alterações da sensibilidade, ataxia dos membros superiores nem alterações dos pares cranianos. A punção lombar revelou proteinorráquia de 92,6 mg/dL e 2 células/mm².

Admitiu-se, nesta altura, o diagnóstico de SGB e a doente foi transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos e iniciou imunoglobulina (0,4 g IgG/kg). O EMG revelou uma polineuropatia sensitivomotora,

do tipo desmielinizante, adquirida, aguda, consistente com o diagnóstico de SGB. Uma segunda RM encefálica realizada nessa altura não confirmou o resultado da primeira. A doente negou qualquer infecção, bacteriológica ou viral, nos dias ou semanas precedentes. Dos resultados analíticos salientava-se: negatividade para os anticorpos anti-gangliosídeos, *anti-Listeria monocytogenes*; banti-EBV (Epstein-Barr vírus), *anti-Brucella*, anti-CMV (Citomegalovírus), *anti-Borrelia* e *anti-Mycoplasma*; exame bacteriológico do LCR e painel para *herpes vírus* (LCR) igualmente negativo.

Uma vez excluídas outras causas, admitiu-se SGB secundário a tratamento com adalimumab. Com as medidas instituídas (imunoglobulina, fisioterapia intensiva) assistiu-se evolução favorável, com paulatina recuperação dos défices neurológicos. A doente teve alta referenciada a unidade de reconvalescência onde mantém sessões de fisioterapia.

▲ Discussão

A doente deste caso apresentou uma forma de SGB constituída predominantemente por diplegia facial associada a défice motor dos quatro membros, clinicamente menos importante. De igual modo, não se verificaram as características queixas sensitivas iniciais. As variantes de SGB são inúmeras (Tabela 1),⁶⁻¹² e torna-se necessário tê-las em mente pela importância do diagnóstico célere a fim de iniciar o tratamento correto. Quanto a este aspeto, é preciso ter em conta que a insuficiência respiratória é, em regra, precoce e rapidamente evolutiva.

A etiologia da SGB, autoimune, está associada a infecção viral, mais frequentemente, e bacteriana, mais raramente.¹³ No caso apresentado, uma vez a ausência de infecção prévia, ela está relacionada, muito provavelmente, com a toma crónica de adalimumab, um anticorpo monoclonal humano recombinante que bloqueia os efeitos do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), e é, atualmente, utilizado no tratamento de artrite reumatoide. Existem casos na literatura de doenças desmielinizantes como potencial efeito adverso deste grupo de fármacos.¹⁴ Foram, igualmente, reportados quadros desmielinizantes caracterizados por confusão, ataxia, disestesias e parestesias, e também por paralisia do nervo facial, neurite ótica, hemiparesia, mielite transversa e a referida neuropatia motora ascendente consistente com a SGB. Todas

TABELA 1. Variantes da síndrome de Guillan-Barré.

I. REGIONAIS/LOCALIZADAS

1. Síndrome de Miller-Fischer (oftalmoplegia, ataxia, arreflexia)
2. Paresia cervico-braquio-faríngea
3. Paresia oculofaríngea
4. Paraparesia predominante
5. Diparesia facial/paresia do nervo oculomotor externo com parestesias distais
6. Oftalmoplegia associada a anticorpos GQ₁b (antineuronais)

II. GENERALIZADAS (específicas de sistemas)

1. Ataxia generalizada sem disartria do nistagmo
2. Sensitiva pura
3. Motora pura
4. Pandisautonomia
5. Forma axonal (neuropatia axonal motora aguda)

Adaptado de: Diseases of peripheral nerves. Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th edition, 2014.

estas alterações neurológicas têm relação temporal com o início de tratamento com anti-TNF-alfa, assistindo-se a reversão parcial ou completa da clínica após a sua descontinuação. Foi descrito um caso de recorrência do quadro neurológico após reintrodução de terapêutica com anti-TNF-alfa.¹⁵

Na nossa doente, o diagnóstico inicial foi de acidente vascular da protuberância, síndrome alterno, com atingimento do núcleo de origem de um par craniano motor ipsilateral à lesão e contralateral de vias longas, neste caso sensitivas. A RM inicial foi consentânea com o diagnóstico, mas a evolução posterior do quadro clínico, e a sua repetição, excluíram esta possibilidade.

O diagnóstico diferencial da SGB é vasto (Tabela 2), e são alguns exemplos a patologia medular aguda/subaguda com défice motor predominante e alterações esfinterianas, algumas formas, raras, de porfíria aguda e de carcinomatose meníngea com envolvimento radicular, lesões vasculares do tronco cerebral (como foi no caso presente), as doenças da placa neuromuscular, como seja a miastenia *gravis* e o botulismo, e as polineuropatias dos cuidados intensivos e da insuficiência renal aguda.

O tratamento realizado foi imunoglobulina (Ig) endovenosa, tal como há muito está estipulado.¹⁶ Podem

TABELA 2.
Diagnóstico diferencial da síndrome de Guillan-Barré.

I. PARALISIA FLÁCIDA AGUDA (vírus com tropismo especial para as células do corno anterior da medula/neurónios motores)

- Poliomielites; enterovírus não-pólio
- Vírus herpes simplex, Epstein-Barr, varicela-zóster e citomegalovírus*
- Vírus da raiva, VIH

II. MIELITE TRANSVERSA

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *idem

III. LESÃO MEDULAR AGUDA/SUBAGUDA

- Prolapso discal
- Abscesso epidural
- Mielite
- Acidente vascular medular

IV. NEUROPATIAS PERIFÉRICAS AGUDAS

- Infecção (vírus herpes simplex, VIH)
- Toxinas / venenos / metais pesados
- Doença de Lyme
- Porfíria

V. DOENÇA DA PLACA NEUROMOTORA

- Miastenia gravis
- Síndrome de Eaton-Lambert
- Botulismo

VI. FRAQUEZA NEUROMUSCULAR RELACIONADA COM DOENÇA CRÍTICA

- Neuropatia / miopatia dos cuidados intensivos
- Polineuropatia urémica aguda (insuficiência renal aguda)
- Paralisias periódicas
- Funcional

Adaptado de: Wakerley BR, Yuki N. Mimics and chameleous Guillan-Barré and Miller Fischer syndrome. *Pract Neurol.* 2015;15:90-9.

ocorrer flutuações clínicas no primeiro mês após o tratamento integradas no curso monofásico natural da doença. A plasmaferese pode ser uma alternativa à Ig em casos selecionados.¹⁷ No entanto, deve estar presente a noção de que, tão importante como tratar o mecanismo autoimune da doença, é fundamental estar alerta para a eclosão precoce de complicações (insuficiência respiratória e disfunção autonómica) e tratá-las eficazmente.

A evolução clínica da doente foi consentânea com a mais habitualmente observada, com regressão paulatina da sintomatologia, embora seja ainda cedo para ser afirmativo quanto à sua regressão total.

▲ Conclusão

Não podemos esperar que a SGB tenha a etiologia e o quadro clínico clássicos para fazermos o seu diagnóstico, porque tal atitude pode equivaler a não termos precocemente uma doença que pode ser potencialmente grave pelas suas complicações. Por um lado, temos de estar atentos ao facto de novas terapêuticas imunomoduladoras, como no caso presente um anticorpo monoclonal, ainda de uso relativamente recente, possam ser implicadas no desencadear do mecanismo autoimune que preside à etiologia da SGB. Por outro lado, sintomatologia subtil, regional, ou mais exuberante, por atingir mais, mas diferentes dos clássicos sistemas neuronais, pode constituir o quadro inicial, ou mesmo ser o único, da SGB. Elevado índice de suspeição e realização precoce dos exames complementares para o seu diagnóstico é a atitude correta.

CONFLITOS DE INTERESSES: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesses na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

▲ Referências

1. Koga M, Yuki N, Hirata K. Antecedent symptoms in Guillan-Barré syndrome: an important indicator for clinical and serological subgroups. *Acta Neurol Scand.* 2001;103:278-7.
2. Ropper AH. The Guillan-Barré Syndrome. *N Engl J M.* 1992;326:1130-6.
3. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Guillan-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain.* 2014;137:33-43.
4. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Diseases of the peripheral nerve. In: Adams and Vectors Principles of Neu-

- rology. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2014. p.1322-30.
5. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillan-Barré Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD002036.
 6. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miler Fisher syndrome. *Neurology.* 2001;56:1104-6.
 7. Wakerley BR, Yuki N. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:339-44.
 8. Van den Berg B, Fokke C, Drenthen J, van Doorn PA, Jacobs BC. Paraparetic Guillan-Barré syndrome. *Neurology.* 2014;82:1984-94.
 9. Susuki K, Koga M, Hirata K, Isogai E, Yuki N. Guillan-Barré syndrome variant with prominent facial diplegia. *J Neurol.* 2009;256:1899-1905.
 10. Jindal G, Parmar VR, Gupta VK. Isolated ptosis as acute ophtalmoplegia without ataxia, positive for anti-GQ1b immunoglobulin. *Pediatr Neurol.* 2009;41:451-2.
 11. Yuki N, Odaka M, Hirata R. Acute ophtalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody: clinical features. *Ophthalmology.* 2001;108:196-200.
 12. Yuki N, Koga M, Hirata K. Isolated internal ophtalmoplegia associated with immunoglobulin G anti-GQ1b antibody. *Neurology.* 1998;51:1515-6.
 13. Koga M, Yuki N, Hirata K. Antecedent symptoms in Guillan-Barré syndrome: an important indicator for clinical and serological subgroups. *Acta Neurol Scand.* 2001;103:278-87.
 14. López Méndez P, Martín Santana I, del Pino Reyes Yáñez M, Ruano Hernández A, Hernández Beriain JÁ, et al. Síndrome meníngeo y síndrome de Guillain-Barre en un paciente con artritis reumatoide tratado con adalimumab. *Reumatol Clin.* 2011;7:401-3.
 15. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2862.
 16. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillan-Barré Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD002036.
 17. McKhann GM, Griffin JW, Cornblath DR, Mellits ED, Fisher RS, Quaskey SA. Plasmapheresis and Guillan-Barré syndrome: Analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol.* 1988;23:347-53.

Sopro em Recém-Nascido Assintomático

Heart Murmur in an Asymptomatic Newborn

Maria João Sampaio¹, Marta Rola¹, Sandra Costa², Esmeralda Martins³, José Carlos Machado⁴, Gabriela Vasconcellos¹, Marília Loureiro^{1,5}, Emídio Carreiro⁶

Autor Correspondente: Maria João Sampaio [maria.sampaio@jmellosaude.pt]

RESUMO

A miocardiopatia hipertrófica é uma doença do miocárdio caracterizada por hipertrofia ventricular, podendo ser primária ou secundária a outras patologias com atingimento sistémico. A apresentação clínica pode variar, desde formas assintomáticas até formas graves. É causa de morte súbita nos adolescentes e adultos jovens.

Os autores descrevem o caso de um recém-nascido, assintomático, com sopro cardíaco constatado nas primeiras horas de vida, sem outras alterações ao exame objetivo. Ecocardiograma com miocardiopatia hipertrófica obstrutiva (septo interventricular de 14 mm). Em internamento efetuou propranolol, com boa resposta terapêutica e redução da hipertrofia do septo interventricular.

Estudo etiológico, nomeadamente enzimático para doença de Pompe, e metabólico alargado, negativo. Estudo genético: presença de mutação em heterozigotia no exão 13 do gene MYBPC3.

PALAVRAS-CHAVE: Miocardiopatia Hipertrófica; Recém-Nascido; Sopro Cardíaco

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy is a myocardial disease characterized by ventricular hypertrophy, and it can be primary or secondary to other systemic diseases. It has a variety of clinical presentations, from asymptomatic patients to severe cases. It's a cause of sudden cardiac death in adolescents and young adults.

The authors describe a case of an asymptomatic newborn, with a heart murmur audible during the first hours of life, otherwise normal examination.

Echocardiogram revealed obstructive hypertrophic cardiomyopathy (interventricular septum 14 mm). During hospitalization was treated with propranolol, with good therapeutic response and reduction of interventricular septum hypertrophy.

The investigation, namely enzymatic study for Pompe disease and metabolic study were negative. Genetic study: detection of a mutation in heterozygosity in exon 13 of MYBPC3 gene.

KEYWORDS: Cardiomyopathy, Hypertrophic; Heart Murmur; Infant, Newborn

1. Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Centro da Criança e do Adolescente, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal. 2. Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal. 3. Unidade de Doenças Metabólicas, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal. 4. IPATIMUP - Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto, Porto, Portugal. 5. Serviço de Cardiologia Pediátrica, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal. 6. Centro da Criança e do Adolescente, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal.

Introdução

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) primária é uma doença genética que se caracteriza por uma desorganização miofibrilar e aumento da massa muscular cardíaca. Tem uma incidência estimada, na idade pediátrica, de 3-5 casos por milhão de crianças.^{1,2}

Em aproximadamente 50% dos casos trata-se de formas familiares, com hereditariedade autossômica dominante, embora com penetrância variável. Nas formas esporádicas, a grande maioria são causadas por mutações pontuais.² A doença tem uma heterogeneidade genética e fenotípica importante, podendo uma mutação ter expressões clínicas diferentes e, simultaneamente, diferentes mutações podem originar a mesma expressão clínica.³

A identificação das mutações responsáveis pela doença iniciou em 1990 e, desde então, com os avanços da biologia molecular, foram descritas mais de 400 mutações causais em pelo menos 15 genes que codificam as várias proteínas do sarcômero.^{4,5}

As mutações foram identificadas no gene da miosina, principal proteína contrátil do sarcômero, bem como nos genes das restantes proteínas que compõem o sarcômero, nomeadamente das proteínas moduladoras (troponinas I e T e α -tropomiosina) e proteínas estruturais (MYBPC (*myosin binding protein C*), titina e α -actina). Foram também descritas mutações em genes de proteínas não sarcoméricas (disco Z, mecanismos reguladores do cálcio, etc.).

Do ponto de vista anatomopatológico, a doença é caracterizada por uma alteração da arquitetura miofibrilar e fibrose, mesmo nas regiões não hipertrofiadas, o que lhe confere potencial arritmogénico, nomeadamente de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular.

Embora a doença possa envolver qualquer parte do músculo cardíaco, afeta mais frequentemente o septo interventricular (SIV), o que por sua vez conduz a uma diminuição da *compliance* do ventrículo esquerdo (VE) e disfunção diastólica, podendo também ocorrer obstrução à saída do VE.

Em estádios avançados pode verificar-se dilatação ventricular e insuficiência cardíaca.

A doença tem uma expressão clínica muito variada, desde a criança assintomática até à manifestação com morte súbita. Nos diferentes fenótipos varia a

gravidade da hipertrofia muscular cardíaca, embora não haja uma correlação direta entre o grau de hipertrofia ventricular e o risco de morte súbita.

No estudo da criança com MCH deve realizar-se o diagnóstico diferencial com outras patologias que podem cursar com hipertrofia do músculo cardíaco, nomeadamente doenças metabólicas (ex: doença de Pompe, doenças do lisossoma e do peroxissoma, doenças mitocondriais), alterações hormonais (ex: filho de mãe diabética), síndromes genéticas (ex: síndrome de Noonan), doenças neuromusculares (ex: ataxia de Friedreich), entre outras.

Cerca de um terço dos casos de MCH são diagnosticados no primeiro ano de vida, não havendo nesta faixa etária predomínio num dos sexos, ao contrário dos casos diagnosticados após o ano de idade, em que o sexo masculino é mais frequentemente afetado. A média de idade de diagnóstico da MCH na idade pediátrica é de 7 anos.²

Nas crianças assintomáticas, o diagnóstico pode ser feito no decurso da investigação de um sopro na auscultação cardíaca, bem como na avaliação de indivíduos assintomáticos de famílias com casos de doença. Os sintomas associados a esta patologia incluem dor torácica, palpitações, dificuldade respiratória, intolerância ao exercício físico, síncope, podendo também a morte súbita ser a forma de apresentação da doença.

O ecocardiograma permite observar a hipertrofia do músculo cardíaco, nomeadamente dos ventrículos, que pode ser concêntrica ou assimétrica; a função sistólica e diastólica; o grau de obstrução à saída do ventrículo e a insuficiência valvular.⁶

No que respeita à terapêutica, os principais objetivos são, do ponto de vista clínico, controlar os sintomas, e do ponto de vista ecográfico diminuir a obstrução no trato de saída do ventrículo. A terapêutica farmacológica inclui os beta-bloqueadores (como o propranolol) e os bloqueadores dos canais de cálcio (como o verapamil). Outros tratamentos como *pacemaker*, ablação septal com álcool ou cirurgia, estão indicados apenas em situações específicas e têm que ser revistos caso a caso.

Não está provado que a terapêutica altere o prognóstico da doença, sendo por isso utilizada para o alívio dos sintomas.⁶

A mortalidade global é de cerca de 1% por ano, sendo aparentemente superior quando o diagnóstico é efetuado antes dos 12 meses de idade.⁷

▲ Caso Clínico

Gestação vigiada, sem intercorrências (sem história materna de diabetes *mellitus* pré-gestacional ou gestacional). Tabagismo materno durante a gravidez (7 cigarros/dia).

Pais jovens, não consanguíneos. Irmão de 5 anos, saudável. Sem antecedentes familiares de relevo.

Parto eutócico às 38 semanas (Hospital CUF Porto), Apgar 9/10. Nas primeiras horas de vida constatado sopro holossistólico, grau II/VI, no bordo esternal esquerdo, com irradiação para o ápex. Pulsos e tensão arterial normais. Restante exame objetivo sem alterações.

Observado por Cardiologia Pediátrica. O ecocardiograma revelou: forâmen oval patente; duas pequenas comunicações interventriculares musculares, do septo trabeculado, restritivas, e hipertrofia severa do VE, mais acentuada no SIV (14-15 mm), que durante o choro se tornava obstrutiva na câmara de saída do ventrículo esquerdo.

Internado no setor de cuidados intermédios do Serviço de Cuidados Intensivos do CHP, iniciando terapêutica oral com propranolol na dose de 1 mg/kg/dia, com aumento progressivo até 3 mg/kg/dia, que tolerou.

Manteve-se sempre hemodinamicamente estável durante o internamento. O controlo ecocardiográfico em D9 revelou hipertrofia moderada do VE, menos acentuada no SIV (8-10 mm), não obstrutiva, restantes achados sobreponíveis.

No que respeita ao estudo etiológico, a destacar: hemograma, glicose e transaminases sem alterações; aminoácidos séricos e urinários, ácidos orgânicos na urina e acilcarnitinas sem alterações; estudo enzimático para doença de Pompe negativo. Apresentava lactato e piruvato séricos aumentados, tendo-se colocado a hipótese de doença mitocondrial, pelo que iniciou terapêutica com riboflavina, tiamina e coenzima Q10.

Teve alta em D15 de vida, medicado com propranolol, suplementos vitamínicos e cofator.

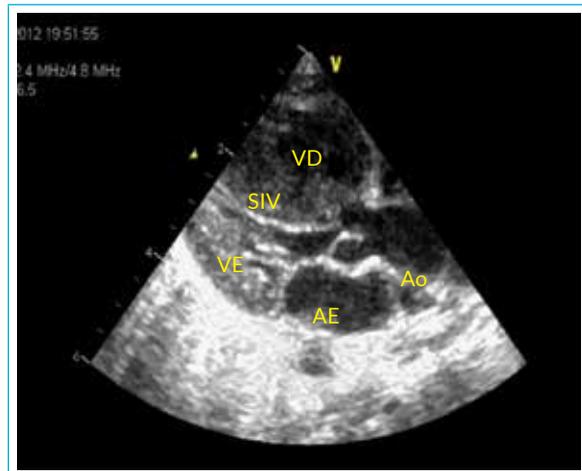


FIGURA 1. Ecocardiograma. Via para-esternal, eixo longo
AE – aurícula esquerda; VE – ventrículo esquerdo;
VD – ventrículo direito; SIV – septo interventricular;
Ao – Aorta.

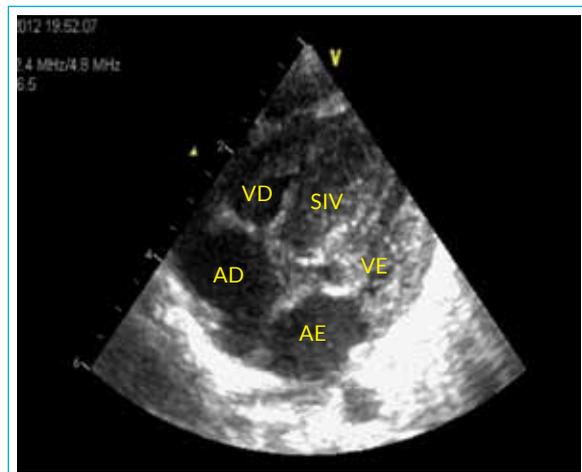


FIGURA 2. Ecocardiograma. Via para-esternal, quatro câmaras.
AE – aurícula esquerda; VE – ventrículo esquerdo;
AD – aurícula direita; VD – ventrículo direito;
SIV – septo interventricular.

Seguido desde então em consulta de Cardiologia Pediátrica e Pediatria – doenças hereditárias do metabolismo. O estudo complementar efetuado permitiu excluir doenças mitocondriais (estudo molecular de doenças mitocondriais associadas a MCH negativo), pelo que suspendeu suplementos vitamínicos e cofator. O estudo de genética molecular, no sangue, por técnica *polymerase chain reaction*, com pesquisa de mutações dos genes mais frequentemente envolvidos na MCH (MYH7, MYBPC3, ACTC1, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3, CSRP3, TCAP) revelou a presença de mutação em heterozigotia c.1223G >A no exão 13 do gene MYBPC3.

O estudo genético dos familiares foi negativo.

Atualmente com 3 anos e 7 meses, mantém propranolol na dose de 2 mg/kg/dia, e encontra-se clinicamente bem. O ecocardiograma mostra hipertrofia ligeira e não obstrutiva do VE, mais acentuada no SIV (7-8 mm), boa função biventricular; CIVs musculares encerradas.

Tem efetuado exames de Holter seriados (monitorização eletrocardiográfica contínua), sem registro de arritmias.

▲ Discussão

Apesar de atualmente estarem identificadas mais de 400 mutações implicadas na MCH, muitos aspetos da patogenia ainda se encontram por explicar. Esta mutação não foi previamente descrita em doentes com MCH. O prognóstico é difícil de determinar em muitos casos, dada a grande heterogeneidade genética e variabilidade clínica da doença. Apesar de não haver evidência que a terapêutica médica previna a ocorrência de morte súbita, ela é utilizada para reduzir a obstrução do trato de saída do VE e aumentar a sua *compliance*.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

▲ Referências

1. Colan S. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood. *Heart Fail Clin.* 2010;6:433-44.
2. Miyake C. Pediatric hypertrophic cardiomyopathy. [accessed Jan 2016]. Available from: <http://e-medicine.com>.
3. Alday L, Moreyra E. Hypertrophic cardiomyopathy in infants and children. In: Veselka J, editor. *Cardiomyopathies- from basic research to clinical management*. Rijeka: Intech; 2012. p.33-61.
4. Jiménez-Casso M, Bartolomé F. Miocardiopatía hipertrófica. [accessed Jan 2016]. Available from: <http://www.secardioped.org>.
5. Navarro-López F. Miocardiopatía hipertrófica. Bases genéticas e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57 (Supl1):22-32.
6. Wallis G, Fricker FJ. Neonatal cardiomyopathy. *Neoreviews.* 2012;13:e-23.711
7. Ziolkowska L, Turska-Kmiec A, Petryka J, Kawalec W. Predictors of long-term outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 2016;37:448-58.

Sopro no Período Neonatal

Heart Murmur in the Neonatal Period

Ana Rita Dias¹, Joana Cunha de Oliveira², Filipa Raposo², Vera Baptista², Albina Silva², Carla Sá², Almerinda Pereira², Graça Sousa³

Autor Correspondente: Joana Cunha de Oliveira [joana.cunha.oliveira@hospitaldebraga.pt]

RESUMO

O *truncus arteriosus* é uma cardiopatia congénita cianótica rara. Nesta condição, uma artéria única emerge da base do coração, dando origem às circulações sistémica, pulmonar e coronária. Descreve-se o caso clínico de um recém-nascido com um sopro sistólico desde o nascimento, admitido na unidade de cuidados intensivos neonatais ao terceiro dia de vida por dificuldades alimentares, cansaço fácil e palidez, sem cianose. O ecocardiograma e a angio-tomografia computadorizada permitiram diagnosticar um *truncus arteriosus* tipo I. Realizou tratamento anticongestivo com diuréticos, sem necessidade de suporte inotrópico, e cirurgia corretiva, com óbito nas primeiras 24 horas de pós-operatório. A presença de sopro sistólico num recém-nascido com sinais de insuficiência cardíaca deve alertar para o diagnóstico de cardiopatia congénita.

PALAVRAS-CHAVE: Truncus Arteriosus; Cardiopatia Congénita; Recém-Nascido; Sopro Cardíaco

ABSTRACT

Truncus arteriosus is a rare cyanotic congenital heart defect. In this condition a single artery arises from the base of the heart, which supplies the systemic, pulmonary and coronary circulations. We describe the case of a newborn with a systolic heart murmur since birth, admitted to the neonatal intensive care unit on his third day of life due to difficulty with feeding, fatigue and pallor, without cyanosis. Echocardiography and computed tomography angiography diagnosed *truncus arteriosus* type I. He was treated with diuretics. Corrective surgery was performed and death occurred within the first 24 hours after surgery. The presence of a systolic murmur in a newborn with signs of heart failure should alert for the diagnosis of congenital heart disease.

KEYWORDS: Congenital Heart Defect; Heart Murmur; Infant, Newborn; Truncus Arteriosus

1. Serviço de Pediatria Médica, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal. 2. Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 3. Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital de Braga, Braga, Portugal.



FIGURA 1. Eletrocardiograma: ritmo sinusal. Eixo direito (120°) e hipertrofia ventricular direita. Sobrecarga sistólica do ventrículo direito.

Introdução

O *truncus arteriosus* (TA) é uma cardiopatia congênita cianótica na qual o sangue é ejetado do coração por uma válvula única (válvula truncal), para uma única artéria (*truncus arteriosus*), que dá origem às artérias aorta e pulmonares.¹ A sua incidência é de 6-10/100 000 nascimentos e representa 0,7% das cardiopatias congênitas.^{2,3} As manifestações clínicas ocorrem habitualmente nos primeiros dias de vida e incluem cianose, taquipneia, taquicardia, sinais de insuficiência cardíaca, má evolução ponderal⁴ e sopro cardíaco.⁵

Neste trabalho é descrito o caso clínico de um recém-nascido (RN) admitido na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) por dificuldades alimentares, cansaço fácil e palidez, com sopro cardíaco identificado previamente.

Caso Clínico

RN do sexo masculino, nascido após gravidez sem intercorrências, com ecografias pré-natais normais. Parto distócico por cesariana às 39 semanas e 4 dias, índice de Apgar 9/10/10. RN com risco infeccioso por pesquisa de estreptococos do grupo B materna positiva, com profilaxia inadequada. Apresentou rastreios sépticos negativos. Peso ao nascimento 3085 g. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Foi admitido na UCIN ao terceiro dia de vida por dificuldades alimentares com cansaço fácil e palidez. Sem



FIGURA 2. Telerradiografia do tórax. Índice cardiorádico 66%. Arco pulmonar convexo e assimetria da vasculatura pulmonar.

cianose, episódios de dessaturação ou outros sintomas até ao 3º dia de vida. Apresentava choro vigoroso, tónus adequado e um sopro sistólico grau III/VI audível em todo o pré-córdio desde o nascimento, mais audível no foco aórtico. Os pulsos femorais eram simétricos, com amplitude aumentada. As saturações pré e pós-ductal eram 98%/97% respetivamente, e não se verificou diferencial das pressões arteriais dos 4 membros. Sem sinais de dificuldade respiratória, hepatomegalia ou outras alterações. Foi observado por Cardiologia Pediátrica. O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal, desvio direito

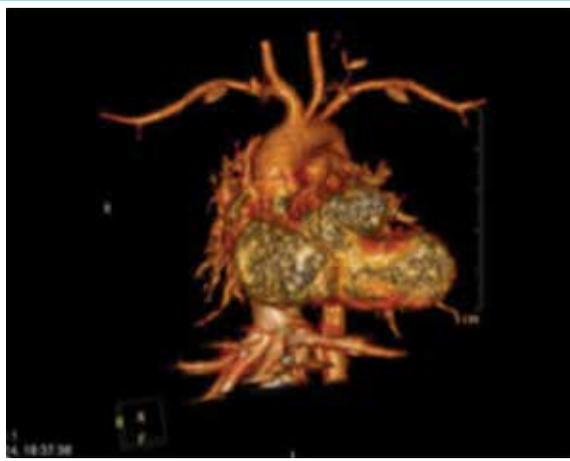


FIGURA 3. Angio-TC com reconstrução 3D. Crossa da aorta normal, mas não se observa a artéria pulmonar a emergir do ventrículo direito.

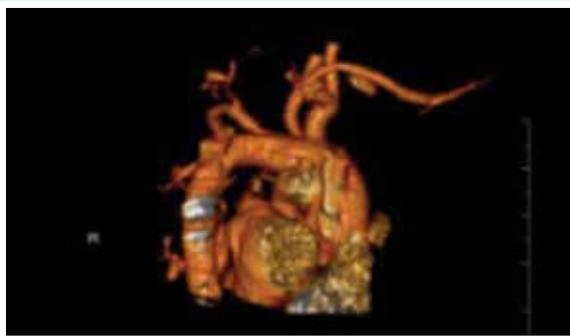


FIGURA 4. Angio-TC com reconstrução 3D. Arco aórtico sem obstáculo.

do eixo e hipertrofia ventricular direita (Fig. 1). Na telerradiografia de tórax, constatou-se cardiomegalia, com ventrículo direito aumentado, arco pulmonar convexo e assimetria da vasculatura pulmonar (Fig. 2). Realizou ecocardiograma transtorácico, que mostrou comunicação interauricular *secundum* moderada com *shunt* esquerdo-direito; comunicação interventricular sub-truncal larga com *shunt* bidirecional; válvula arterial única (truncal) de 13 mm, sem estenose, displásica com insuficiência truncal ligeira; ventrículo direito hipertrofiado e dilatado; ventrículo esquerdo de normais dimensões e função; tronco da artéria pulmonar muito curto e ramos de bom calibre sem estenoses; crossa esquerda sem obstáculo; retorno sistêmico e pulmonar normais. Foi realizada angio-tomografia computadorizada (angio-TC) torácica, que confirmou TA tipo I com válvula truncal larga (Fig.s 3 e 4).

Durante o internamento manteve-se hemodinamicamente estável, sem necessidade de suporte

inotrópico. Desde a admissão, com períodos de polipneia e tiragem subcostal ligeira, sem necessidade de oxigenioterapia. Ao 7º dia de vida verificou-se agravamento da polipneia e palidez cutânea, tendo iniciado terapêutica anticongestiva com furosemida e espironolactona e restrição hídrica. Constatado agravamento progressivo das dificuldades alimentares e má evolução ponderal, alimentado quase na totalidade por sonda orogástrica desde o 11º dia de vida, data em que iniciou suplementação calórica. Realizou cariótipo e FISH DiGeorge, que não mostraram alterações.

Foi decidida correção cirúrgica total da cardiopatia congênita em reunião médico-cirúrgica, tendo sido transferido para o Serviço de Cirurgia Cardioráscica do centro de referência ao 42º dia de vida. Realizou correção cirúrgica conforme planejado. Registrado óbito nas primeiras 24 horas de pós-operatório por insuficiência cardíaca.

▲ Discussão

Neste trabalho é descrito o caso clínico de um RN com sopro cardíaco audível desde o nascimento, com o diagnóstico de TA. Este defeito ocorre por uma falha no desenvolvimento do septo aórtico pulmonar, que divide o *truncus* embrionário em artéria aorta e tronco pulmonar, e está sempre presente um defeito septal ventricular. Assim, uma única artéria emerge do coração, dando origem às circulações pulmonar, sistêmica e coronária.¹

São vários os métodos de classificação do TA. A classificação de Collett e Edward's foi a primeira a ser proposta, e divide o TA em quatro tipos, de acordo com a origem da artéria pulmonar. No tipo I, o tronco pulmonar emerge do TA, distal à válvula truncal; nos tipos II e III, o tronco pulmonar está ausente e as duas artérias pulmonares têm origens separadas mas próximas, a partir da parede dorsal do *truncus* (tipo II) ou emergem das paredes laterais do *truncus*, mais separadas (tipo III); no tipo IV, as artérias pulmonares emergem da aorta descendente (atualmente denominado atresia pulmonar com defeito septal ventricular).⁶

Embora a etiologia do TA não seja conhecida, na sua patogênese estão implicados fatores ambientais (tabagismo da mãe durante o primeiro trimestre da

gestação,⁷ idade materna avançada,⁸ diabetes *mellitus* gestacional, teratogênios como o ácido retinoico) e fatores genéticos (associação à deleção 22q11.2).¹ Neste caso clínico não foram encontradas causas.

O TA está frequentemente associado a outras anomalias cardíacas e dos grandes vasos,⁶ sendo frequente a presença de uma comunicação interauricular *secundum*, que ocorre em 9-20% dos casos de TA,⁹ tal como descrito no presente caso. Outras anomalias cardíacas frequentemente associadas ao TA são a estenose tricúspide ligeira, artérias coronárias anômalas, artérias subclávias aberrantes e anomalias do arco aórtico.⁶

A apresentação clínica ocorre habitualmente nas primeiras semanas de vida e caracteriza-se pela presença de sinais de insuficiência cardíaca, dificuldade respiratória, dificuldades alimentares, cansaço fácil, cianose e sopro cardíaco.⁵ Não é possível distinguir clinicamente o TA de uma sépsis neonatal ou de outras cardiopatias congênitas com insuficiência cardíaca.¹ Deste modo, o diagnóstico de TA é feito por ecocardiograma,⁶ embora o eletrocardiograma e a radiografia de tórax sejam também úteis. O tratamento passa pela estabilização da função cardiopulmonar (com diurético e inotrópicos), para posterior tratamento cirúrgico.⁶ A cirurgia corretiva no período neonatal está associada a melhor sobrevida e menor morbidade.¹⁰

O prognóstico dos pacientes com TA sem correção cirúrgica é desfavorável. Apesar da mortalidade peri-operatória na cirurgia corretiva primária se aproximar de 10%,¹¹ a sobrevida dos doentes operados atinge os 83% aos 15 anos.¹²

Destaca-se a importância da avaliação do RN com sopro cardíaco e sinais de insuficiência cardíaca, que devem alertar para a presença de cardiopatia congênita. O ecocardiograma é o exame que permite o diagnóstico de TA e que o distingue de outras cardiopatias que causam insuficiência cardíaca precoce, nomeadamente grandes defeitos septais ventriculares, atresia da artéria pulmonar com defeito septal ventricular e coração univentricular.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

Referências

1. Cifarelli A, Ballerini L. Truncus arteriosus. *Pediatr Cardiol.* 2003;24:569-73.
2. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr.* 2008;153:807-13.
3. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1890.
4. Braunwald E, Zipes PD, Libby P. *Heart Disease.* 6th ed. Berlin: WB Saunders; 2001.
5. Soriano B, Fulton D. Truncus arteriosus. UpToDate. [accessed September 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/truncus-arteriosus>.
6. Volpe P, Paladini D, Marasini M, Buonadonna AL, Russo MG, Caruso G, et al. Common arterial trunk in the fetus: characteristics, associations, and outcome in a multicentre series of 23 cases. *Heart.* 2003;89:1437-41.
7. Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics.* 2011;127:e647.
8. Long J, Ramadhani T, Mitchell LE. Epidemiology of nonsyndromic conotruncal heart defects in Texas, 1999-2004. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88:971-9.
9. Marcelletti C, McGoona DC, Danielson GK, Wallace RB, Mair DD. Early and late results of surgical repair of truncus arteriosus. *Circulation.* 1977;55:636-41.
10. Thompson LD, McElhinney DB, Reddy M, Petrossian E, Silverman NH, Hanley FL. Neonatal repair of truncus arteriosus: continuing improvement in outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:391-5.
11. Russell HM, Pasquali SK, Jacobs JP, Jacobs ML, O'Brien SM, Mavroudis C, et al. Outcomes of repair of common arterial trunk with truncal valve surgery: a review of the society of thoracic surgeons' congenital heart surgery database. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:164-9.
12. Rajasinghe HA, McElhinney DB, Reddy VM, Mora BN, Hanley FL. Long-term follow-up of truncus arteriosus repaired in infancy: a twenty-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:869-78.

Tratamento Endovascular de Aneurisma da Aorta Toracoabdominal em Doente com Múltiplas Artérias Renais

Endovascular Treatment of Thoracoabdominal Aortic Aneurysm in Patient with Multiple Renal Arteries

Rodolfo Abreu¹, Frederico Bastos Gonçalves¹, João Monteiro e Castro¹

Autor Correspondente: Rodolfo Abreu [rodolfo.abreu@jmellosaude.pt]

■ RESUMO

A reparação endovascular dos aneurismas da aorta abdominal permite o tratamento da patologia aneurismática complexa com menor morbimortalidade peri-operatória. Existem contudo, características anatómicas que impedem ou tornam mais complexo o planeamento e execução destes procedimentos. As alterações congénitas da vascularização renal são as variações anatómicas mais comuns neste contexto. Este trabalho tem por objetivo reportar o caso clínico de um doente que apresentava um aneurisma da aorta toracoabdominal tipo IV e simultaneamente a presença de uma artéria renal acessória em cada um dos rins. Estas características implicaram a implantação de uma endoprótese tetramodular, com um total de cinco fenestras em conformação aorto bi-ilíaca.

PALAVRAS-CHAVE: Aneurisma da Aorta Abdominal; Artéria Renal/anomalias congénitas; Idoso; Procedimentos Endovasculares

■ ABSTRACT

The endovascular repair of abdominal aortic aneurysms allows the treatment of complex aneurismatic pathology with lower perioperative morbidity and mortality. There are, however, anatomical features that impede or make the planning and execution of these procedures very complex. Congenital variations of the anatomy of the renal arteries are the most common anatomical variations. This paper aims to report the clinical case of a patient who had a thoracoabdominal type IV aortic aneurysm and simultaneously the presence of an accessory renal artery in each of the kidneys. These characteristics led to the implementation of a tetra modular graft, with a total of five fenestrations in aorto-bi-iliac conformation.

KEYWORDS: Aged; Aortic Aneurysm, Abdominal; Endovascular Procedures; Renal Artery/abnormalities

1.Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal.

Introdução

O tratamento endovascular (EVAR) de aneurismas da aorta abdominal (AAA) foi descrito por Parodi em 1991. Esta técnica tem evoluído exponencialmente ao longo dos últimos 25 anos e permite uma redução no número de complicações peri-operatórias, menor necessidade transfusional, menor tempo de internamento hospitalar e em unidades de cuidados intensivos e menor mortalidade peri-operatória.¹⁻³

Contudo, a maioria das endopróteses, apresenta pré-requisitos anatómicos que devem ser respeitados de modo a reduzir a incidência de complicações a longo prazo (nomeadamente *endoleaks*) e a necessidade de reintervenção.

O princípio chave para a realização bem-sucedida de um EVAR implica a obtenção de uma zona de selagem suficiente entre a endoprótese e o vaso nativo. Assim, embora as instruções de utilização variem conforme o modelo da endoprótese, as *guidelines* recomendam um comprimento do colo (distância entre a artéria renal mais baixa e o início do aneurisma) de pelo menos 10 mm e um diâmetro aórtico ao nível do colo menor que 32 mm.

Um quarto de todos os AAA apresenta características anatómicas que impedem o tratamento endovascular através do uso de endopróteses “convencionais”.⁴ Nestes doentes, as opções para o clínico incluem o tratamento conservador, a cirurgia convencional ou a reparação endovascular através do uso de endopróteses fenestradas (f-EVAR) ou ramificadas (b-EVAR). Estas últimas permitem a obtenção de uma zona de selagem mais proximal mantendo a permeabilidade dos vasos viscerais (tronco celíaco (TC), artéria mesentérica superior (AMS) e artérias renais) e a consequente perfusão dos órgãos intra-abdominais. Torna-se assim possível o tratamento endovascular de aneurismas para-renais, justa-renais e toracoabdominais. Várias séries confirmam a obtenção de muito bons resultados a médio e curto-prazo e demonstram a superioridade desta técnica relativamente à cirurgia convencional, em termos de morbimortalidade peri-operatória.

A avaliação imagiológica pré-operatória é fundamental para o planeamento do procedimento e permite, entre muitas outras coisas, avaliar a existência de variações anatómicas. As variações congénitas da vascularização renal são comuns e estão presen-

tes sob várias formas. A presença de artérias renais supranumerárias é a forma mais frequente, estando presentes em 25 a 33% dos adultos.

A nível renal, cada segmento arterial corresponde a um vaso terminal uma vez que não existe colateralidade ao nível do parênquima renal. Assim, a oclusão de uma artéria renal acessória leva necessariamente à ocorrência de enfarte segmentar ao nível do território renal envolvido.

A reimplantação de artérias renais acessórias, durante a cirurgia convencional, tem sido defendida principalmente em doentes com doença renal crónica pré-existente, de modo a preservar a função renal.⁵

Os autores pretendem reportar um caso clínico onde o doente apresentava um AAA e simultaneamente a presença de uma artéria renal acessória em cada um dos rins.

Caso Clínico

Trata-se de um doente do sexo masculino, com 77 anos de idade. Foi submetido há 11 anos a cirurgia de interposição aorto-aórtica para reparação de AAA infrarenal. Apresentava-se assintomático mas na sequência da realização de tomografia computadorizada abdominal-pélvica foi identificado um aneurisma fusiforme da aorta abdominal a nível suprarrenal (proximalmente à zona previamente operada) com um diâmetro máximo de 70 mm e uma extensão crânio-caudal de 95 mm. Concomitantemente notava-se a presença de duas artérias renais direitas e duas artérias renais esquerdas. Na artéria renal superior esquerda, identificava-se a existência de uma estenose ostial de cerca de 50%.

Associadamente o doente apresentava hipertensão arterial, diabetes *mellitus* (DM) tipo 2, hiperplasia benigna da próstata, acidente vascular cerebral ocorrido há 6 meses sem sequelas residuais e obesidade severa (IMC de 36,2). Havia já sido submetido, no passado, a apendicectomia e colecistectomia para além da cirurgia de interposição aorto-aórtica já referida.

Uma vez que o aneurisma apresentava um diâmetro superior a 55 mm e conseqüentemente um elevado risco de rotura, em doente com fatores de risco para uma reparação cirúrgica convencional optou-se pela sua correção endovascular. Realizou-se então a medição e planeamento, usando *software* de reconstru-

A aplicabilidade da técnica é limitada, em alguns casos, pelas características anatómicas, custos elevados (aproximadamente o triplo do custo de um EVAR infrarrenal) e longo tempo de fabricação (cerca de 3 meses).

A obtenção de uma zona de selagem apropriada implicou, neste caso, a extensão da endoprótese até a aorta supra-celíaca.

A variação anatómica presente neste doente, relativamente à anatomia dos vasos renais, implicou ponderar quais as artérias renais a manter permeabilizadas. Assim, apesar da manutenção da permeabilidade das artérias renais ser de suma importância para evitar uma deterioração significativa da função renal e de o senso comum sugerir manter permeáveis tantos vasos quanto possíveis existem questões e condicionantes técnicas a ponderar.

Quanto maior o número de fenestrações maior a complexidade e os riscos do procedimento, nomeadamente:

- Maior tempo cirúrgico
- Maior quantidade de contraste administrado
- Maior risco de *endoleak* tipo III
- Risco de impossibilidade de cateterização da artéria renal com consequente *endoleak* através da fenestração para o saco aneurismático
- Maior risco de perfuração da artéria ou do parênquima renal

Assim, foi necessário planear e construir uma endoprótese com um total de cinco fenestrações. Tal configuração é extremamente rara. Igualmente raro é o facto de uma das fenestras ser originária no componente bifurcado da endoprótese.

Optamos assim, por não realizar uma fenestração para a artéria renal esquerda superior, uma vez que apresentava uma estenose ostial significativa da sua origem. Consideramos que o risco de estenose residual, deslocamento da placa ou dissecção era superior aos eventuais benefícios a obter.⁷ Além disso, apesar de ser possível a ocorrência de enfarte renal segmentar não é expectável que este tenha qualquer impacto negativo sobre a função renal ou tensão arterial.⁸ Optamos também por não embolizar esse vaso, uma vez que a existência da lesão ostial por um lado diminui a probabilidade de *endoleak* tipo II e por outro lado existem os riscos de lesão já referidos as-

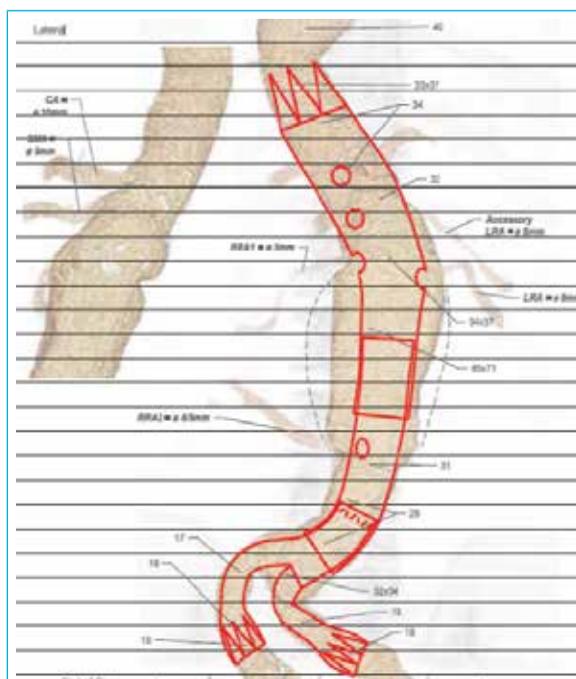


FIGURA 2. Endoprótese pentamodular.

sociados à cateterização da artéria. Os *endoleaks* tipo II são normalmente geridos de forma conservadora, mas continuam a ser a principal indicação para intervenções secundárias em doentes que apresentam aumento do saco aneurismático após EVAR.

Poderíamos também ter optado por uma endoprótese pentamodular (Fig. 2), contudo, consideramos que a esta opção estava associado maior risco de desconexão entre os módulos com consequente formação de *endoleak* tipo III.

Conclusão

A evolução do tratamento endovascular ao longo dos últimos 20 anos permitiu criar soluções eficazes para o tratamento da patologia aórtica aneurismática complexa. Estas técnicas permitiram o tratamento de doentes com comorbilidades que contraindicavam a cirurgia aberta convencional. O conhecimento do material e domínio das técnicas endovasculares avançadas constituem um requisito fundamental para o correto tratamento desta patologia. No caso apresentado, revelou-se uma solução minimamente invasiva para um problema difícil, resultando num tratamento eficaz.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

▲ Referências

1. Canavati R, Millen A, Brennan J, Fisher RK, McWilliams RG, Naik JB, et al. Comparison of fenestrated endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysms not suitable for standard endovascular repair. *J Vasc Surg.* 2013;57:362-7.
2. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365:2179-86.
3. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2004;351:1607-18.
4. Elkouri S, Martelli E, Gloviczki P, McKusick MA, Pannetton JM, Andrews JC, et al. Most patients with abdominal aortic aneurysm are not suitable for endovascular repair using currently approved bifurcated stent-grafts. *Vasc Endovascular Surg.* 2004;38:401-12.
5. de Virgilio C, Gloviczki P. Aortic reconstruction in patients with horseshoe or ectopic kidneys. *Semin Vasc Surg.* 1996;9:245-52.
6. Sveinsson M, Sobocinski J, Resch T, Sonesson B, Dias N, Haulon S, et al. Early versus late experience in fenestrated endovascular repair for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2015;61:895-901.
7. Hiramoto JS, Chang CK, Reilly LM, Schneider DB, Rapp JH, Chuter TA. Outcome of renal stenting for renal artery coverage during endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2009;49:1100-6.
8. Malgor RD, Oderich GS, Vrtiska TJ, Kalra M, Duncan AA, Gloviczki P, et al. A case-control study of intentional occlusion of accessory renal arteries during endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2013;58:1467-75.

Tumor Estromal Esclerosante: Um Mimetizador do Carcinoma do Ovário na Mulher Pós-Menopausa

Sclerosing Stromal Tumor: Mimicking Ovarian Carcinoma in Postmenopausal Women

Catarina Pardal¹, Sofia Daniela Carvalho², Nuno Barros¹, Joana Pardal^{2,3}, Paula Serrano¹

Autor Correspondente: Catarina Pardal [catarina.pardal@hospitaldebraga.pt]

■ RESUMO

O tumor estromal esclerosante é uma neoplasia benigna que representa 2-6% dos tumores do estroma ovárico, ocorrendo na maioria dos casos em mulheres nas 2ª e 3ª décadas de vida. Esta neoplasia possui características clínicas e histológicas, que a diferencia do resto das neoplasias do seu grupo, embora possa simular clínica e imagiologicamente um tumor epitelial do ovário.

Apresentamos um caso de um tumor estromal esclerosante do ovário numa mulher de 61 anos, com realce para o diagnóstico diferencial com outras neoplasias do ovário na mulher pós-menopausa.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Neoplasias dos Ovários; Pós-Menopausa; Tumores do Estroma Gonadal e dos Cordões Sexuais

■ ABSTRACT

Sclerosing stromal tumor is a benign neoplasia representing 2-6% of ovarian stromal tumors, mainly affecting women in the second and third decades of life. It has clinical and histologic particularities that differentiate it from the rest of its group, although its clinical and imagiologic features can mimic ovarian carcinoma.

We present a case report of a sclerosing stromal tumor in a 61-year-old female, highlighting the differential diagnosis with other ovarian neoplasias in the postmenopausal women.

KEYWORDS: Adult, Ovarian Neoplasms; Postmenopause; Sex Cord-Gonadal Stromal Tumors

▲ Introdução

O tumor estromal esclerosante (TEE) é um tumor benigno do estroma ovárico composto por nódulos de células fusiformes e células arredondadas e um estroma hipocelular, edemaciado ou colagenoso.¹ Ao contrário dos outros tumores do estroma dos

cordões sexuais que tendem a ocorrer na pós-menopausa, o TEE afeta mais frequentemente mulheres nas 2ª e 3ª década de vida.² Imagiologicamente, trata-se de uma lesão sólida bem delimitada com hipervascularização periférica, por vezes associada a ascite de grande volume e derrame pleural (síndrome de Meigs), fazendo diagnóstico diferencial com o

1. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 2. Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Braga, Braga, Portugal. 3. Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

carcinoma do ovário em estágio avançado. A formação dos profissionais de saúde no diagnóstico desta entidade benigna é de vital importância, de modo a evitar o sobretratamento do TEE do ovário.

▲ Caso Clínico

Mulher de 61 anos, com antecedentes de hipertensão arterial e dislipidemia, enviada à consulta de Ginecologia por quisto complexo do ovário direito numa ecografia pélvica de rotina. A doente encontrava-se assintomática, negando anorexia, astenia ou distensão abdominal. O exame ginecológico revelou um anexo direito aumentado de volume, móvel e indolor, com restante exame adequado à faixa etária. Na ressonância magnética (RM) pélvica destacava-se na dependência do ovário direito, uma formação nodular heterogênea, sólida, de contornos bem definidos, de 42 mm de maior eixo e predominantemente hipervascularizada (Fig. 1). Os marcadores tumorais (CA-125, CEA, CA-19.9, BHCG e AFP) eram normais. A doente foi submetida a uma laparoscopia exploradora, constatando-se um ovário direito totalmente ocupado por uma massa sólida, heterogênea e esbranquiçada; ausência de ascite ou outras lesões nos restantes órgãos abdominopélvicos. Foi realizada uma anexectomia direita com exame extemporâneo do ovário, que revelou um tumor do estroma ovárico, sem critérios de malignidade. O exame anatomopatológico diferido revelou na macroscopia um ovário de 4,5 x 3,5 x 3 cm, de superfície externa bosselada, superfície de corte multinodular, compacta e esbranquiçada, com áreas amareladas; no exame histológico observou-se uma neoplasia constituída por estroma colagenoso e focalmente edemaciado, no seio do qual se observavam áreas celulares compostas por células fusiformes e epitelioides (Figs 2 e 3). No estudo imuno-histoquímico observou-se expressão de alfa-inibina nas células neoplásicas, pelo que se concluiu tratar de um TEE do ovário (Fig. 4). A doente teve um pós-operatório favorável com alta clínica um dia após a cirurgia.

▲ Discussão

O TEE é um tumor pouco frequente do grupo dos tumores do estroma do ovário, sendo um tumor raro na mulher pós-menopausa. Na maioria das vezes é assintomático, embora possa surgir num contexto de

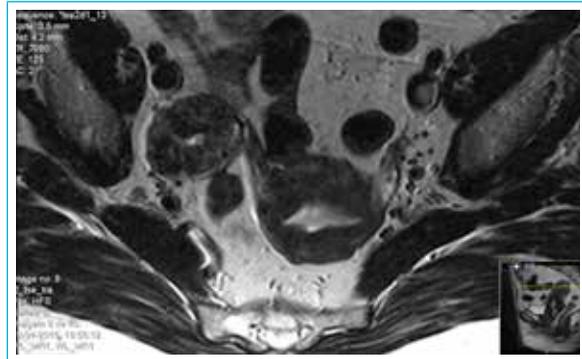


FIGURA 1. Ovário direito totalmente ocupado por lesão nodular heterogênea, sólida e hipervascularizada (RM).

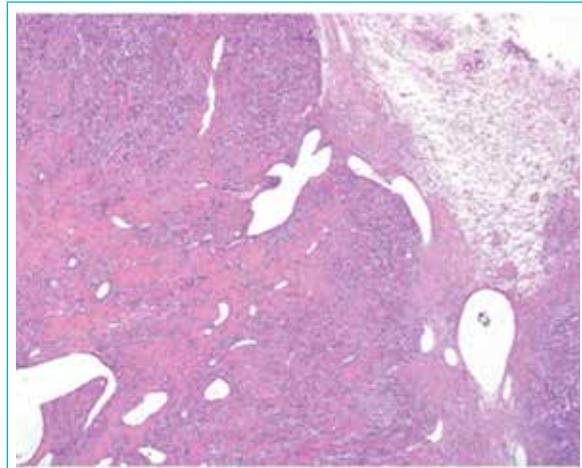


FIGURA 2. Áreas celulares de arquitetura pseudolobular e estroma colagenoso e focalmente edemaciado (HE40x).

irregularidades menstruais, dor pélvica, quadro de virilização ou como a síndrome de Meigs.² Nos exames de imagem é possível destacar algumas características peculiares desta neoplasia, sem no entanto existirem sinais patognomónicos: na ecografia apresenta-se como um tumor heterogêneo, com predomínio de áreas sólidas, mas também com áreas quísticas multiloculadas de paredes irregulares e septos internos, e a fluxometria Doppler revela vascularização periférica e central proeminente, tornando difícil a exclusão de lesão maligna do ovário.³ No caso descrito, a suspeita inicial foi de um carcinoma do ovário, dado tratar-se de uma mulher pós-menopausa com uma lesão sólida complexa e hipervascularizada do ovário.

Histologicamente o TEE apresenta arquitetura pseudolobular com nódulos celulares no seio de estroma hipocelular colagenoso ou edemaciado, ocasionalmente mixoide. Estes nódulos são constituídos por dois tipos celulares: células fusiformes produtoras de colagénio, e células epitelioides com núcleo pequeno e regular e citoplasma eosinofílico,¹ por vezes com

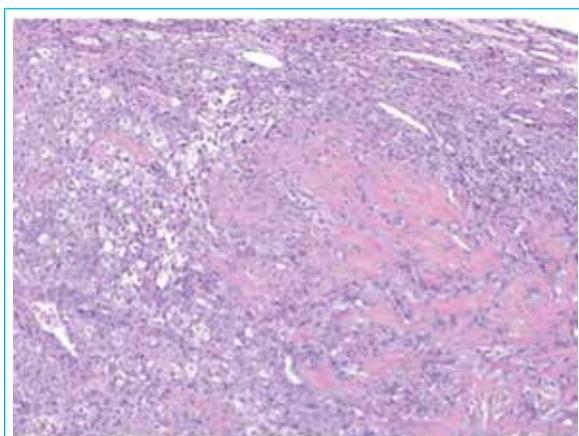


FIGURA 3. Células fusiformes e epitelioides (redondas luteinizadas) intercaladas com estroma colagenoso (HE100x).

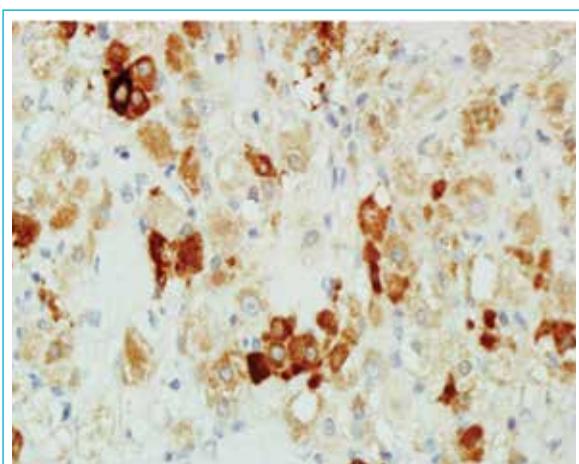


FIGURA 4. Imunorreatividade das células neoplásicas para alfa-inibina (400x).

conteúdo lipídico semelhante às células em anel de sinete, podendo simular um tumor de Krukenberg.² Vasos de parede delgada, dilatados e por vezes ramificados são característicos.¹ A morfologia típica destes tumores confere elevada sensibilidade ao exame extemporâneo, que assume particular importância na exclusão intraoperatória de patologia maligna do ovário, condicionando o desfecho da cirurgia. O estudo imuno-histoquímico diferido permite a confirmação do diagnóstico, com positividade das células tumorais para os marcadores típicos de cordões sexuais, nomeadamente alfa-inibida e calretinina. No nosso caso, todas as alterações histopatológicas estavam presentes, assim como a expressão de alfa-inibida nas células neoplásicas no estudo imuno-histoquímico, não tendo sido realizada pesquisa de mais marcadores por serem dispensáveis para o diagnóstico.

Os diagnósticos diferenciais do TEE do ovário são os outros tumores do estroma dos cordões sexuais, embora na faixa etária da nossa doente (pós-menopausa) a principal suspeita seja o carcinoma do ovário, principalmente em tumores com hipervascularização exuberante.

A presença da síndrome de Meigs (tríade caracterizada por fibroma ou fibroma-like do ovário, ascite e derrame pleural, associados a cura da doença após exérese do tumor),² pode associar-se a elevação do CA-125, sugerindo uma vez mais uma entidade maligna e deste modo dificultando o diagnóstico diferencial.

O tratamento de eleição é a exérese cirúrgica, não tendo sido descritos casos de recidiva até à data.² Neste contexto, a cirurgia minimamente invasiva e o exame extemporâneo da peça operatória assumem particular importância na orientação destas doentes, de modo a evitar sobretratamento e sua morbilidade associada.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação de dados de doentes.

Referências

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC; 2014.
2. Lara C, Porras V, Jurado P, Rodríguez R, Fernández J, Borrero J. Forma quística del tumor estromal esclerosante de ovario. Prog Obstet Ginecol. 2006;49:540-2.
3. Joga I, Okuno K, Tsonoda M, Takeda Y, Sugira K, Mizutani Y, et al. Sclerosing stromal tumour of the ovary: US, MR, and dynamic MR findings. J Comput Assist Tomogr. 2001;25:201-6.

Útero Didelfo e Gravidez: A Propósito de um Caso Clínico

Didelphys Uterus and Pregnancy: Concerning a Case Report

Susana Sarzedas¹, Eugénia Chaveiro¹, Carla Baleiras¹, Mafalda Lucas², Jorge Lima¹

Autor Correspondente: Jorge Lima [jorge.r.lima@jmellosaude.pt]

■ RESUMO

O útero didelfo é um defeito congénito uterino raro, e a maioria dos relatos descritos na literatura de gravidezes neste tipo de útero são casos clínicos isolados ou pequenas séries de casos. Os autores descrevem o caso de uma mulher de 29 anos, com primeira gestação espontânea no hemiútero esquerdo do seu útero didelfo. Na vigilância obstétrica constatou-se restrição do crescimento fetal e ameaça de parto pré-termo. Por alteração de parâmetros de bem-estar fetal, foi submetida a cesariana às 35 semanas, registando-se um boa evolução puerperal e neonatal. Este caso destaca a importância da avaliação e do aconselhamento pré-concepcional e da vigilância deste tipo de situações numa unidade multidisciplinar de gravidezes de alto risco, permitindo uma otimização dos desfechos materno-fetais.

PALAVRAS-CHAVE: Adulto; Complicações na Gravidez; Gravidez de Alto Risco; Resultado da Gravidez; Útero/anomalias congénitas

■ ABSTRACT

The didelphys uterus is a rare congenital uterine malformation and most reports in the literature describing pregnancies in this type of uterus are isolated clinical cases or small series of cases. The authors describe the case of a woman of 29 years with first spontaneous pregnancy in the left hemi-uterus of her didelphys uterus. The obstetric surveillance found fetal growth restriction and threat of preterm birth. Because of a change in fetal well-being parameters, cesarean section was performed at 35 weeks gestation, with a positive puerperal and neonatal evolution. This case highlights the importance of preconception evaluation and counseling and monitoring of such situations in a multidisciplinary unit of high-risk pregnancies allowing optimization of maternal and fetal outcomes.

KEYWORDS: Adult; Pregnancy Complications; Pregnancy, High-Risk; Pregnancy Outcome; Uterus/abnormalities

1. Unidade de Alto Risco Obstétrico, Centro da Mulher, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 2. Unidade de Neonatologia, Centro da Criança e do Adolescente, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

Introdução

As malformações uterinas resultam de perturbações da normal embriogénese uterina. A verdadeira incidência das anomalias malformações uterinas é difícil de estimar, dado que uma percentagem significativa de mulheres não apresenta sintomatologia, o que impossibilita o seu diagnóstico. Estima-se que a percentagem de anomalias uterinas seja de 6,7% na população em geral.¹

O útero didelfo (presença de dois hemiúteros e dois colos uterinos) resulta da falência de fusão dos canais müllerianos e pode estar associado a septo vaginal parcial ou completo,² sendo a maioria dos casos descoberta de forma incidental na consulta de rotina.³

A avaliação clínica é insuficiente para estabelecer o diagnóstico preciso destas anomalias. A histerossalpingografia e a ecografia ginecológica bidimensional poderão orientar na suspeita diagnóstica, mas a ecografia ginecológica tridimensional e a ressonância magnética nuclear pélvica são considerados os melhores exames para o estabelecimento preciso do diagnóstico.

Os defeitos müllerianos estão associados, em cerca de 20-30% dos casos, a anomalias renais congénitas, que variam desde agenesia renal, a severa hipoplasia, incluindo duplicação ou ectopia ureteral, pelo que o estudo destas situações deve sempre incluir o estudo imagiológico renal.⁴

As mulheres portadoras deste tipo de anomalia podem ser inférteis, ou caso consigam engravidar, poderão ter maior incidência de aborto espontâneo precoce, rotura prematura de membranas, trabalho de parto pré-termo, apresentação fetal anómala, e maior taxa de parto por cesariana.⁵

Os autores descrevem o desfecho obstétrico de um caso de uma mulher com o diagnóstico pré-concepcional de útero didelfo. A descrição de gestações em úteros com malformações é fundamental para se uniformizar procedimentos, dado que a existência de um pequeno número de casos dificulta a existência de orientações clínicas.

Caso Clínico

Paciente de 29 anos, leucodérmica, nuligesta, fisioterapeuta, sem antecedentes pessoais de relevo, que recorreu à consulta pré-concepcional do hospital. Nos antecedentes familiares, salientava-se uma

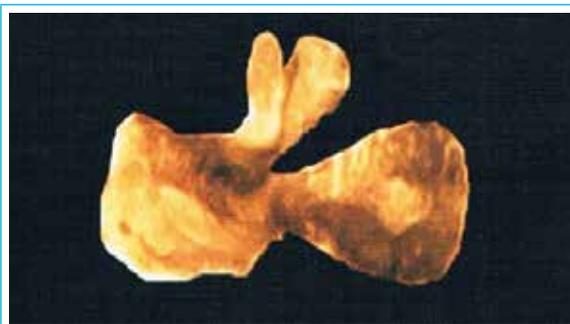


FIGURA 1. Imagem obtida por ecografia ginecológica tridimensional mostrando útero didelfos.



FIGURA 2. Assimetria da parede abdominal com lateralização à esquerda, imediatamente antes do parto.

tia-avó paterna com carcinoma da mama. À observação clínica constata-se a presença de 2 colos uterinos, mas sem septo vaginal. Foi programado estudo pré-concepcional completo. A ecografia ginecológica bidimensional é suspeita de útero didelfos, pelo que realiza ecografia ginecológica tridimensional com a confirmação de útero didelfos: 2 hemiúteros e 2 colos uterinos (Fig. 1). Realizou estudo imagiológico renal que revelou agenesia renal direita.

Decorridos 2 meses ocorreu gravidez espontânea, sob medicação com ácido fólico e iodo. A primeira ecografia é realizada às 7 semanas de gestação, confirmando gravidez única evolutiva no hemiútero esquerdo. Na vigilância obstétrica, fez rastreio combinado do 1º trimestre que revelou baixo risco de aneuploidias. Analiticamente no 1º trimestre não houve alterações dignas de registo. Às 21 semanas de gestação o estudo morfológico fetal não revelou alterações e o colo uterino esquerdo não mostrou encurtamento. Não se registaram intercorrências clínicas ou analíticas, tendo sido programada avaliação do crescimento fetal seriada com concomitante avaliação cervical. Às 32 semanas de gestação constatou-se restrição do crescimento fetal, com cresci-

mento fetal no percentil 7, estando mantidos os sinais de bem-estar fetal, com fluxometria da artéria umbilical normal e perfil biofísico de 8/8. Pela mesma idade gestacional (32 semanas) verificou-se ameaça de parto pré-termo, com comprimento cervical esquerdo de 22 mm. Completou ciclo de maturação pulmonar fetal, cumpriu repouso e reforço da hidratação. Analiticamente no 3º trimestre não foram registradas quaisquer alterações.

Foi realizado acompanhamento psiquiátrico por ansiedade e sintomas depressivos, sendo medicada com lorazepam e sertralina.

Repetiu avaliação ecográfica às 35 semanas: feto em apresentação cefálica, biometria no percentil 5, índice de pulsatilidade da artéria umbilical acima do percentil 95 e oligoâmnios. Por esse motivo foi programada cesariana eletiva, sob anestesia locorregional, às 35 semanas e 4 dias por restrição de crescimento fetal em grávida com malformação uterina. Procedeu-se à extração de nado vivo do sexo feminino com 2085 g, índice de Apgar de 9/10 (Fig.s 2 a 5).

Registou-se uma boa evolução dos parâmetros puerperais, com alta materna ao 4º dia.

A recém-nascida foi internada na Unidade de Cuidados Especiais ao Recém-Nascido (UCERN) por prematuridade e dificuldade respiratória. Durante os sete dias de internamento necessitou de ventilação não invasiva apenas durante 24 horas, tendo evoluído clinicamente bem. Dos exames complementares efetuados (entre os quais ecografias transfontanels) não houve alterações dignas de registo. Atualmente, com 1 ano de idade, apresenta um crescimento e desenvolvimento psicomotor adequados.

▲ Discussão

O útero didelfo é uma malformação congénita uterina rara e a maioria dos relatos descritos na literatura de gravidezes neste tipo de útero são casos clínicos isolados ou pequenas séries de casos.^{3,5-8}

O útero didelfo representa cerca de 10% de todas as anomalias uterinas, sendo tão comum quanto o útero unicórneo.⁹ Sendo a avaliação clínica insuficiente para estabelecer o diagnóstico preciso deste tipo de anomalias, foi necessário recorrer à ecografia ginecológica tridimensional para correta caracterização da anomalia, de forma a poder otimizar condutas.

Após o diagnóstico da malformação uterina a pacien-

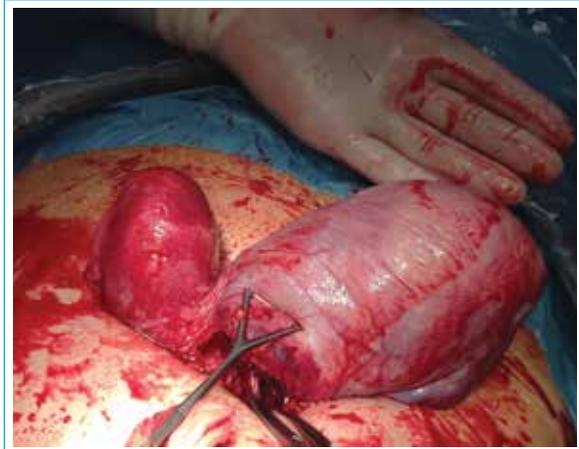


FIGURA 3. Imagem intraoperatória, após extração fetal, mostrando dois hemiúteros, com hysterotomia do hemiútero esquerdo.



FIGURA 4. Histerorrafia do hemiútero esquerdo.



FIGURA 5. Anexos direito e esquerdo sem alterações morfológicas macroscópicas.

te foi submetida a um estudo imagiológico do trato urinário, uma vez que este tipo de malformações uterinas estão frequentemente associadas a anomalias renais,^{10,11} confirmando nesse caso uma agenesia renal direita.

No útero didelfo a duplicação está geralmente limitada ao útero e ao colo uterino (didelfo *bicolis*), mas pode ocorrer uma duplicação da vagina.^{2,12} Neste caso a paciente não tinha duplicação vaginal, estando sempre assintomática e nunca referindo dificuldades nas relações sexuais, o que de certa forma contribuiu para um diagnóstico da sua malformação uterina apenas na consulta de rotina. Este caso destaca de forma evidente de como uma malformação uterina silenciosa até à idade adulta pode apenas ser detetada numa consulta de rotina pré-concepcional.

Apesar das pacientes com este tipo de malformação uterina terem frequentemente infertilidade e algumas necessitem de auxílio da medicina da reprodução,⁶ esta paciente engravidou de forma espontânea e num curto espaço de tempo após iniciar as tentativas de concepção.

O diagnóstico desta malformação uterina previamente à gravidez permitiu uma adequada referência da paciente com um melhor acompanhamento obstétrico numa consulta especializada, com um diagnóstico atempado das complicações e uma melhoria dos cuidados intraparto.

No caso descrito a grávida apresentou duas das principais complicações das gravidezes nas malformações uterinas mullerianas: a ameaça de parto pré-termo e a restrição de crescimento fetal. As anomalias mullerianas determinam limitações no espaço uterino disponível para o desenvolvimento fetal com consequente restrição de crescimento do feto.¹³

Nenhuma malformação uterina é exatamente igual a outra apesar das tentativas de classificação.^{1,8} Isso explica o facto da mesma malformação uterina em diferentes mulheres poder ter desfechos obstétricos muito díspares e com diferentes prognósticos.⁵ Neste caso, a vigilância materno-fetal em Unidade de Alto Risco Obstétrico permitiu um bom desfecho numa situação rara e potencialmente complicada.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade

com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2008;14:415-29.
2. Pavone ME, King JA, Vlahos N. Septate uterus with cervical duplication and a longitudinal vaginal septum: a mullerian anomaly without a classification. *Fertil Steril*. 2006;85:494.e9-10.
3. Al-Hussaini TK. Two successful pregnancies using split embryo transfer in a woman with uterus didelphys: A case report. *Middle East Fertil Soc J*. 2016 (in press).
4. Acien P. Incidence of Mullerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod*. 1997;12:1372-6.
5. Chen FP, Ng KK. Term pregnancy at the site of atresia following vaginal canalization in a case of uterus didelphys with hemivaginal atresia and ipsilateral renal agenesis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2006;45:366-8.
6. Yang MJ, Tseng JY, Chen CY, Li HY. Delivery of double singleton pregnancies in a woman with a double uterus, double cervix, and complete septate vagina. *J Chin Med Assoc*. 2015;78:746-8.
7. Jackson JR, Williams B, Thorp J. Spontaneous triplets carried in a uterus didelphys. *Case Rep Womens Health*. 2014;3-4:1-2.
8. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*. 2001;7:161-74.
9. Heinonen PK. Clinical implications of the didelphic uterus: long-term follow-up of 49 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;91:183-90.
10. El-Gohary MA. Uterus didelphys with obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA syndrome): A case report. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2014;2:410-2.
11. Han B, Herndon CN, Rosen MP, Wang ZJ, Daldrup-Link H. Uterine didelphys associated with obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome. *Radiol Case Rep*. 2010;5:327.
12. Altchek A, Paciuc J. Successful pregnancy following surgery in the obstructed uterus in a uterus didelphys with unilateral distal vaginal agenesis and ipsilateral renal agenesis: case report and literature review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009;22:e159-62.
13. Poma PA. Intrauterine growth retardation associated with uterine malformations. *J Natl Med Assoc*. 1982;74:745-8.

Vaginoplastia Sigmoide Mini-Laparoscópica na Síndrome de Mayer-Rokitansky

Minilaparoscopic Sigmoid Vaginoplasty in Mayer-Rokitansky Syndrome

Cristina Nogueira-Silva^{1,2,3}, Marcela Bailez⁴, Pedro Oliveira da Silva⁵, Isabel Reis¹, Jorge Correia-Pinto^{2,3,6}

Autor Correspondente: Cristina Nogueira-Silva [cristinasilva@ecsau.de.uminho.pt]

RESUMO

A síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser traduz a agenesia da vagina e do útero, resultando da ausência de desenvolvimento ou hipoplasia dos ductos de Müller. Com incidência de 1:4500 recém-nascidos femininos, é a segunda causa mais comum de amenorreia primária. Diferentes técnicas de criação de uma neovagina funcional têm sido descritas, desde métodos de dilatação a diversas técnicas cirúrgicas, não havendo até ao momento consenso sobre o tratamento ideal. Aqui reportamos um caso de síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, a sua abordagem diagnóstica, e a criação da neovagina com transposição cólica. A síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser é uma causa importante de morbilidade psicológica e social para as mulheres afetadas e o seu tratamento exige uma abordagem multidisciplinar, incluindo ginecologistas, pediatras, cirurgiões pediátricos, imagiologistas e psicólogos.

PALAVRAS-CHAVE: Adolescente; Laparoscopia; Procedimentos Cirúrgicos em Ginecologia; Procedimentos Cirúrgicos Reconstitutivos; Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser; Vagina/anomalias congénitas; Vagina/cirurgia

ABSTRACT

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome describes a vaginal and uterine agenesis, secondary to agenesis or hypoplasia of the Müllerian duct system. It presents an incidence of 1 in 4.500 females and it is the second most common cause of primary amenorrhea. Several techniques for functional neovagina creation have been described, namely different dilatation methods and different surgical techniques, however at present there is no consensus on the ideal methods. In the present study, we report a Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome clinical case, its diagnosis workup and treatment selected the sigmoid vaginoplasty. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome is an important cause of psychological and social morbidity for affected women and its treatment requires a multidisciplinary approach, including gynecologists, pediatricians, pediatric surgeons, radiologists and psychologists.

KEYWORDS: Adolescent; Gynecologic Surgical Procedures; Laparoscopy; Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome; Reconstructive Surgical Procedures; Vagina/abnormalities; Vagina/surgery

1. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 2. Escola de Medicina, Universidade do Minho, Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital de Braga, Braga, Portugal. 3. CVS/3B's - Laboratório Associado do Governo Português, Braga/Guimarães. 4. Departamento de Cirurgia do Garrahan's Children's Hospital, da Universidade de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. 5. Serviço de Radiologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 6. Serviço de Cirurgia Pediátrica, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Introdução

A síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) ou a agenesia vaginal, com incidência de 1:4500 recém-nascidos do sexo feminino, descreve a ausência congênita da vagina com desenvolvimento uterino variável.¹ Esta malformação resulta da agenesia ou hipoplasia dos ductos de Müller, permanecendo desconhecida a sua etiologia. A agenesia vaginal (nomeadamente dos seus 2/3 superiores) é habitualmente acompanhada por agenesia uterina e cervical, estando descrita a presença de remanescentes müllerianos em 25% dos casos e ovários normais em 78% das pacientes.² Para além disso têm sido descritas malformações associadas em quase metade das pacientes, nomeadamente malformações renais (30% dos casos), esqueléticas e cardíacas.³ A síndrome de MRKH é a segunda causa mais comum de amenorreia primária, constituindo diagnóstico diferencial da síndrome de insensibilidade aos androgénios, défice de 17-hidroxiase, septo vaginal transversal baixo e hímen imperfurado. Assim, para o seu diagnóstico definitivo e exclusão de malformações associadas é essencial um exame físico detalhado, bem como o recurso ao cariótipo, estudo hormonal e exames imagiológicos, nomeadamente ecografia renal e pélvica e ressonância magnética abdomino-pélvica.⁴

Relativamente ao seu tratamento, este inclui a reconstrução anatómica do defeito com criação de uma neovagina, bem como apoio e aconselhamento psicológico. No que diz respeito à correção anatómica do defeito, de uma forma geral, têm sido descritos métodos não-cirúrgicos e métodos cirúrgicos.^{5,6} Até ao momento não há consenso entre as diferentes especialidades (ginecologia, cirurgia pediátrica, cirurgia plástica) acerca do método ideal para a criação de uma neovagina funcional.^{7,8}

A abordagem não-cirúrgica, nomeadamente o método de Frank, consiste na criação de uma vagina funcional, através da aplicação de dilatadores vaginais, de diâmetro e comprimento progressivamente maior, contra a fossa vaginal, induzindo a progressiva invaginação da mucosa. O tempo necessário para a criação da vagina, varia desde 4 meses a vários anos, dependendo da motivação da paciente. O método de Ingram consiste na modificação da técnica de Frank, envolvendo o uso de um assento de

bicicleta que permite criar pressão para a dilatação.⁹ O método não-cirúrgico é considerado a terapia de primeira linha pelo Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia,¹⁰ dada a sua reduzida morbilidade e elevada taxa de sucesso.¹¹

A abordagem cirúrgica é defendida em situações de insucesso da dilatação vaginal ou se, após aconselhamento cuidadoso, a paciente opta pela cirurgia. Como métodos cirúrgicos, o mais antigo é a técnica de McIndoe, que implica a colocação de um molde vaginal, derivado de um enxerto cutâneo das nádegas, entre a bexiga e o reto.¹² Nos últimos anos, vários materiais têm sido propostos para o molde, nomeadamente peritônio, membrana amniótica e materiais sintéticos.

Mais recentemente, abordagens minimamente invasivas têm sido defendidas, como o procedimento de Vecchietti e a vaginoplastia sigmoide. A operação de Vecchietti consiste na dilatação vaginal por um mecanismo de tração colocado no abdómen, que traciona progressivamente uma oliva que é colocada na fossa vaginal, sendo mais recentemente os fios subperitoneais do mecanismo de tração colocados por laparoscopia. Exige, contudo, que a paciente mantenha a colocação de dilatadores vaginais no período pós-operatório. Por sua vez, a vaginoplastia sigmoide consiste na utilização de um segmento de cólon sigmoide como neovagina, sem necessidade de utilização regular, posteriormente, de dilatadores. De acordo com uma revisão recente, quando se define sucesso anatómico como um comprimento da vagina ≥ 7 cm e sucesso funcional como a possibilidade de ter atividade sexual, todas as técnicas de vaginoplastia apresentam taxas de sucesso superiores aos métodos de dilatação não-cirúrgicos (90% vs 75%).⁶ Contudo, se o sucesso funcional for definido como 'satisfação com o sexo', incluindo sexo não genital, não se verificam diferenças entre as técnicas. Uma revisão sistemática, avaliando o tratamento da agenesia vaginal, incluindo 162 artigos, demonstrou que a técnica de Vecchietti tem o menor tempo operatório, mas maior número de lesões urológicas. Por sua vez, os métodos não-cirúrgicos têm menor taxa de complicações, com comprimento vaginal médio de 6,65 cm. Contudo, a referida revisão sistemática não conseguiu concluir sobre o melhor método de criação de neovagina.⁸

▲ Caso Clínico

Uma paciente de 18 anos é referenciada para a consulta de Ginecologia por amenorreia primária, negando outros sintomas. Trata-se de uma mulher fruto de gravidez gemelar monocoriônica, com nascimento às 34 semanas de gestação, cuja irmã gémea teve menarca aos 14 anos. Sem outros antecedentes

médicos, cirúrgicos ou familiares de relevo e sem medicação habitual.

Ao exame físico foi constatado fenótipo feminino, com desenvolvimento normal dos caracteres sexuais secundários (estádio B5 e P5 de Tanner), com genitais externos normais, com normal meato uretral, embora amplo, e sem abertura da vagina (Fig. 1). Foi tentada,



FIGURA 1. Genitais externos: é possível observar a normal anatomia dos genitais externos, com normal desenvolvimento dos pelos púbicos, não sendo, contudo, visível a abertura do introito vaginal. De referir, também, presença de meato uretral de dimensões aumentadas. Foi tentada, sem sucesso, a permeabilização do introito vaginal, não se verificando qualquer invaginação da fosseta vaginal.

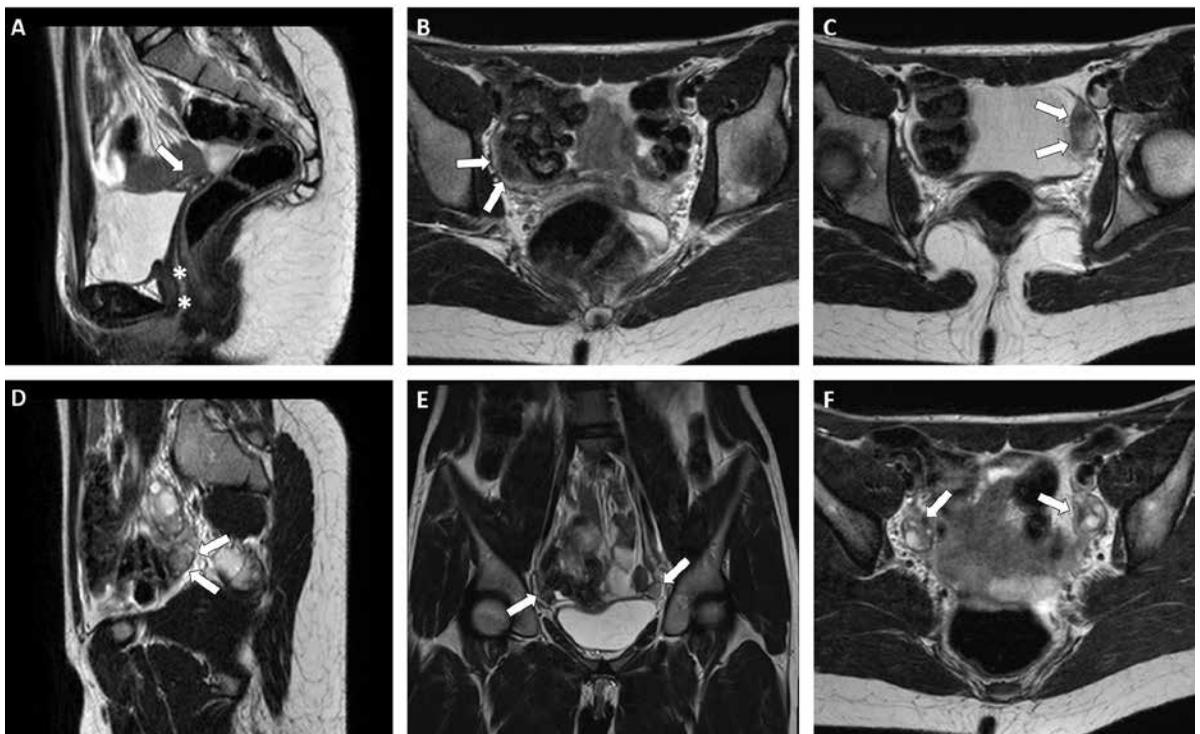


FIGURA 2. Imagens de ressonância magnética multiplanares ponderadas em T2. (A) No plano sagital, verifica-se ausência da imagem uterina normal, observando-se pequena quantidade de tecido de configuração triangular na linha média (seta). Verifica-se também agenesia vagina total, encontrando-se o espaço correspondente ocupado por pequena quantidade de tecido adiposo (asteriscos). (B, C, D, e E) Observam-se pequenas estruturas (setas) consistentes com remanescentes müllerianos uterinos, localizadas bilateralmente próximo da parede da pequena pelve, contactando na sua vertente superior com o ovário homolateral. (F) Os ovários (setas) ocupam a topografia habitual, apresentando normal morfologia e características de sinal.



FIGURA 3. Imagem laparoscópica, confirmando normalidade dos ovários e trompas de Falópio bilateralmente, bem como a presença de remanescentes müllerianos (útero rudimentar).

sem sucesso, permeabilização do introito vaginal, não se verificando qualquer invaginação da fosseta vaginal, o que favorecia o diagnóstico de agenesia vaginal completa. Foi realizado toque retal, não se palpando qualquer estrutura na linha média da pelve.

Numa primeira abordagem foi solicitado um estudo hormonal, que revelou normalidade das gonadotrofinas, hormonas ováricas, suprarrenais e tiroideias, bem como cariótipo que foi normal para uma paciente do sexo feminino (46, XX). Foi realizada ecografia pélvica que demonstrou a presença de uma estrutura mülleriana similar a um útero infantil, com 26 mm de diâmetro longitudinal, bem como a presença de ovários de dimensões e ecoestrutura normais. Foi solicitada uma ressonância magnética que permitiu confirmar a suspeita de agenesia vaginal total, bem como a presença de pequenos remanescentes müllerianos uterinos localizados bilateralmente na pequena pelve, sem tecido funcional. Documentaram-se ainda ovários com normal morfologia e características de sinal (Fig. 2). Para exclusão de malformações associadas foi realizada ecografia renal, ecocardiograma, radiografia da coluna e avaliação audiométrica, que se revelaram normais.

A paciente foi informada do diagnóstico e promovido de imediato apoio psicológico. Foram amplamente discutidas as implicações do diagnóstico para o seu futuro reprodutivo, bem como as alternativas terapêuticas e suas respectivas vantagens e desvantagens. A paciente recusou tratamento não-cirúrgico e afirmou pretender resolução rápida da situação dado querer iniciar a curto prazo atividade sexual. Assim, foi proposta para realização de vaginoplastia sigmoide via laparoscópica.

Iniciou-se o procedimento com laparoscopia diagnóstica que confirmou o diagnóstico pré-operatório

(Fig. 3). A cirurgia foi realizada com recurso a 2 portas laparoscópicas de 5 mm e 2 de 3 mm, tendo tido a duração de 136 minutos (Fig. 4). A cirurgia é composta por vários passos, de referir: seleção de segmento de colón sigmoide bem vascularizado, com diâmetro ~10 cm (Fig. 5A); abertura do local correspondente ao introito vaginal (Fig.s 5B e 5C) e passagem de trocar de 12 mm (Fig. 5D); isolamento do segmento cólico com endogia linear (Fig. 5E); anastomose cólica com sistema de sutura mecânica circular de 25 mm (Fig.s 5F – 5I); reconstrução do introito vaginal, com anastomose da neovagina à vulva (Fig. 5J). Na Figura 5K pode ser observado o aspeto vulvar no final do procedimento cirúrgico.

O pós-operatório decorreu sem intercorrências, tendo a paciente permanecido algaliada durante 24 horas, iniciado dieta líquida assim que teve trânsito para gases (18 horas) e tido alta às 48 horas pós-cirurgia. Atualmente decorreu um mês após a cirurgia e a paciente encontra-se assintomática, com vagina patente e corrimento vaginal mucoso, em quantidade escassa.

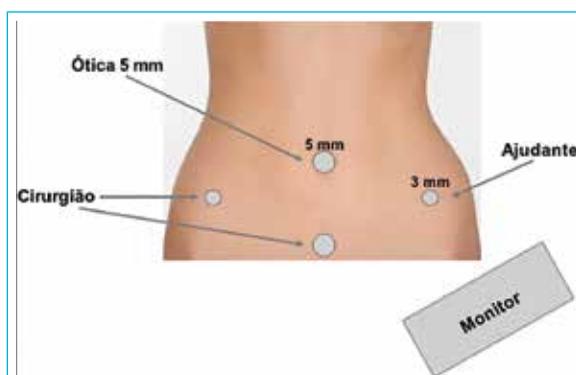


FIGURA 4. Esquema ilustrativo das portas cirúrgicas utilizadas, nomeadamente duas portas de 5 mm e duas portas de 3 mm.

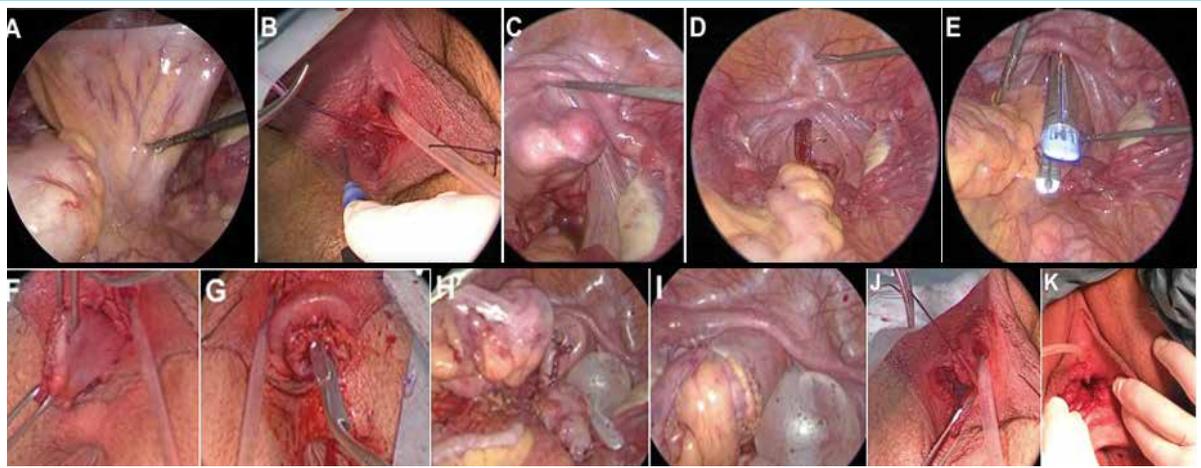


FIGURA 5. Vaginoplastia sigmoide para reconstrução de neovagina em casos de síndrome de MRKH. (A) Segmento de colón sigmoide selecionado para a construção da neovagina; (B) Abertura do local correspondente ao introito vaginal e (C) Dissecção digital do espaço entre a uretra e o reto; (D) Introdução de trocar de 12 mm para passagem de endogia linear e (E) isolamento do segmento cólico; (F - I) Realização da anastomose cólica com sistema de sutura mecânica circular de 25 mm, via transanal; (J) Reconstrução do introito vaginal, com anastomose da neovagina à vulva; (K) Aspecto vulvar no final do procedimento cirúrgico.

Discussão

A síndrome de MRKH é a segunda causa mais comum de amenorreia primária, associando-se frequentemente a outras anomalias congénitas, nomeadamente urológicas, cardíacas, esqueléticas e défice auditivo, que necessitam ser excluídas.³

O seu tratamento implica suporte psicológico da paciente e reconstrução anatómica do defeito congénito. Têm sido descritas diferentes técnicas de criação de uma neovagina, quer de dilatação vaginal, quer cirúrgicas. A melhor abordagem terapêutica está dependente da preferência da paciente e, no que diz respeito à abordagem cirúrgica, depende da experiência do cirurgião e da preferência da paciente. Também o momento de realização do procedimento cirúrgico é dependente da paciente devendo, contudo, ser programado para próximo do início da atividade sexual. De referir que o ajuste psicossocial da paciente à sua anomalia congénita é fator determinante no sucesso da vaginoplastia.

A vaginoplastia sigmoide, a técnica realizada no caso descrito, permite a criação imediata de uma neovagina com lubrificação natural, sem necessidade de dilatação pós-cirurgia, ao contrário da maioria das técnicas.^{5,8} Tem sido associada a queixas de corrimento vaginal com cheiro, que se acredita diminuir em poucos meses.¹ No presente caso clínico, contudo, tal não se verificou, o que se acredita dever a se

usar um segmento de apenas ~10 cm.¹³ Para além disso, esta técnica é considerada cirurgicamente exigente, dada a necessidade de anastomose intestinal. Contudo, quando realizada por cirurgiões experientes, principalmente com recurso a mini-laparoscopia, permite um pós-operatório excelente, com mínima necessidade de analgesia, impacto estético e rápido regresso às atividades de vida diárias.

Em conclusão, a abordagem da síndrome de MRKH exige uma equipa multidisciplinar, desde o diagnóstico ao tratamento, sendo necessário considerá-lo sempre como diagnóstico diferencial em situações de amenorreia primária. A vaginoplastia sigmoide laparoscópica é um tratamento eficaz e com baixa morbidade, se realizado por uma equipa experiente.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Para suportar os custos associados à viagem e estadia da Dra. Marcela Bailez (cirurgiã pediátrica considerada referência mundial na correção cirúrgica das malformações

müllerianas), foi organizado o curso 'The Role of Minimal Invasive Surgery in Mullerian Malformations', realizado nos dias 8 e 9 de setembro de 2016. Neste curso foi incluída a cirurgia referida no presente caso clínico (transmissão ao vivo), tendo as inscrições revertido para o pagamento das despesas associadas à organização do mesmo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Referências

1. Bombard II DS, Mousa SA. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: complications, diagnosis and possible treatment options: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30:618-23.
2. Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Ciappina N, Fontana E, Borruto F. Laparoscopic findings and pelvic anatomy in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Obstet Gynecol*. 2007;109:1111-5.
3. Londra L, Chuong FS, Kolp L. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a review. *Int J Womens Health*. 2015;7:865-70.
4. Laufer MR. Diagnosis and management of congenital anomalies of the vagina. UpToDate. [accessed April 2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-management-of-congenital-anomalies-of-the-vagina?source=search_result&search=mayer+rokitansky+kuster&selectedTitle=1%7E15.
5. McQuillan SK, Grover SR. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2014;25:299-311.
6. Callens N, De Cuyper G, De Sutter P, Monstrey S, Weyers S, Hoebeke P, et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update*. 2014;20:775-801.
7. Laufer MR. Congenital absence of the vagina: in search of the perfect solution. When, and by what technique, should a vagina be created? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002;14:441-4.
8. McQuillan SK, Grover SR. Systematic review of sexual function and satisfaction following the management of vaginal agenesis. *Int Urogynecol J*. 2014;25:1313-20.
9. Ingram JM. The bicycle seat stool in the treatment of vaginal agenesis and stenosis: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140:867-73.
10. Committee on Adolescent Health Care. Committee opinion n° 562: müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. *Obstet Gynecol*. 2013;121:1134-7.
11. Edmonds DK, Rose GL, Lipton MG, Quek J. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a review of 245 consecutive cases managed by a multidisciplinary approach with vaginal dilators. *Fertil Steril*. 2012;97:686-90.
12. McIndoe A. The treatment of congenital absence and obliterative conditions of the vagina. *Br J Plast Surg*. 1950;2:254-67.
13. Bailez MM. Laparoscopy in uterovaginal anomalies. *Semin Pediatr Surg*. 2007;16:278-87.

Índice Temático Português

A

- Abcesso 165
- Adolescente..... 51, 138, 208
- Adulto 30, 71, 76, 80, 85, 90, 98, 115, 129, 133, 144, 150, 161, 168, 173, 183, 201, 204
- Adulto Jovem..... 56, 120
- Alucinações Visuais..... 179
- Amido..... 80
- Anemia Falciforme 85
- Anemia Ferropénica..... 71
- Aneurisma da Aorta Abdominal..... 196
- Anomalias dos Vasos Coronários 46
- Anticoncepcionais Orais..... 51
- Artéria Pulmonar/anomalias congénitas..... 46
- Artéria Renal/anomalias congénitas 196
- Articulação Esternoclavicular 36
- Artrite Infeciosa..... 36

B

- Bronquiectasia..... 138

C

- Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células..... 30
- Cardiopatia Congénita 192
- Cefaleia..... 51
- Complicações Hematológicas na Gravidez 85
- Complicações na Gravidez..... 90, 204
- Comunicação Interdisciplinar 133
- Cordão Espermatóico..... 110
- Criança..... 36, 46, 62, 66, 138

D

- Descolamento da Retina 98
- Dessensibilização Imunológica 157
- Dexametasona 62
- Diagnóstico Pré-natal..... 62
- Doença Celíaca 71
- Doença de Crohn..... 76
- Doenças dos Pulmões..... 80

- Doenças Ocupacionais..... 80
- Doenças Pancreáticas..... 150

E

- Encefalomielite 66
- Encefalomielite Aguda Disseminada 66
- Estadiamento das Neoplasias 23
- Exposição Ocupacional..... 80
- Exposição por Inalação..... 80

F

- Fator de Necrose Tumoral alfa/antagonistas & inibidores..... 183
- Fístula Cutânea 76
- Fístula Intestinal 76

G

- Gravidez 85, 90
- Gravidez de Alto Risco..... 204

H

- Hemoptise..... 138
- Hidropsia Fetal..... 94
- Hiperplasia Congénita da Suprarrenal 62
- Hipofosfatemia 144
- Histiocitose de Células de Langerhans/congénita..... 104

I

- Idoso..... 23, 40, 110, 125, 153, 157, 179, 196
- Infeções por Salmonella 165
- Inibidores de Proteínas Quinases 30
- Insuficiência Cardíaca..... 46, 56

K

- Kingella kingae 36

L

- Lactente..... 46, 165
- Laparoscopia 208
- Lenalidomida 157
- Lipossarcoma..... 110
- Lúpus Eritematoso Sistémico..... 90

M

- Mesenquimoma 144
- Mesotelioma/diagnóstico 115
- Mesotelioma/quimioterapia 115
- Mieloma Múltiplo 120, 157
- Mieloma Múltiplo/complicações 125
- Mieloma Múltiplo/diagnóstico 125
- Miocardiopatia Hipertrófica 188
- Morbilidade 153
- Mycobacterium tuberculosis 56

N

- Neoplasias da Coluna Vertebral 144, 168
- Neoplasias da Coroide 98
- Neoplasias da Mama/cirurgia 133
- Neoplasias da Mama/diagnóstico 133
- Neoplasias da Mama/quimioterapia 133
- Neoplasias da Mama/radioterapia 133
- Neoplasias de Tecido Fibroso 161
- Neoplasias do Cólon/cirurgia 40
- Neoplasias do Cólon/quimioterapia 40
- Neoplasias do Cólon/tratamento 40
- Neoplasias do Fígado/secundárias 40
- Neoplasias do Pulmão 30, 98
- Neoplasias do Reto/cirurgia 23
- Neoplasias do Reto/quimioterapia 23
- Neoplasias do Reto/radioterapia 23
- Neoplasias dos Ovários 201
- Neoplasias Gastrointestinais 161
- Neoplasias Pleurais/diagnóstico 115
- Neoplasias Pleurais/quimioterapia 115
- Neoplasias Primárias Múltiplas 129
- Neurilemoma/cirurgia 168
- Neurinoma Acústico/cirurgia 173

O

- Obstrução Intestinal 40
- Osteomalacia 144

P

- Pancreatite Aguda 150
- Paralisia 36
- Paralisia Facial 183
- Parede Torácica 165
- Parto Obstétrico 85
- Pericardite Constrictiva 56
- Perturbações da Visão 98

- Pleurodese 115
- Polimialgia Reumática/diagnóstico 153
- Polimialgia Reumática/tratamento 153
- Pós-Menopausa 201
- Procedimentos Endovasculares 196
- Procedimentos Cirúrgicos em Ginecologia 208
- Procedimentos Cirúrgicos Reconstructivos 208

R

- Radiocirurgia 173
- Recém-Nascido 94, 104, 188, 192
- Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico 30
- Ressonância Magnética 23
- Resultado da Gravidez 204
- Resultado do Tratamento 153

S

- Salmonella enteritidis 165
- Simplexvírus 66
- Síndrome de Bland-White-Garland 46
- Síndrome de Charles Bonnet 179
- Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 208
- Síndrome Guillan-Barré 183
- Sopro Cardíaco 188, 192
- Stents Metálicos Autoexpansíveis 40

T

- Tabaco 30
- Taquicardia Supraventricular 94
- Tomografia Computorizada 98
- Tomografia de Coerência Ótica 98
- Tomografia por Emissão de Positrões 98
- Transtornos da Visão 179
- Transtornos do Desenvolvimento Sexual 62
- Trombose Venosa 51
- Truncus Arteriosus 192
- Tuberculose 56
- Tumores do Estroma Gonadal e dos Cordões Sexuais 201

U

- Útero/anomalias congénitas 204

V

- Vagina/anomalias congénitas 208
- Vagina/cirurgia 208
- Vertebroplastia 120
- Virilismo 62

Índice Temático Inglês

A

- Abscess..... 165
- Acute Pancreatitis..... 150
- Adolescent 51, 138, 208
- Adrenal Hyperplasia, Congenital 62
- Adult 31, 71, 76, 80, 85, 90, 98, 115, 129, 133, 144, 150, 161, 168, 173, 183, 204
- Adult, Ovarian Neoplasm..... 201
- Aged 24, 40, 111, 125, 153, 157, 179, 196
- Anemia, Iron-Deficiency 71
- Anemia, Sickle Cell 85
- Aortic Aneurysm, Abdominal 196
- Arthritis, Infectious..... 36

B

- Bland White Garland Syndrome..... 46
- Breast Neoplasms/diagnosis 133
- Breast Neoplasms/drug therapy..... 133
- Breast Neoplasms/radiotherapy..... 133
- Breast Neoplasms/surgery 133
- Bronchiectasis 138

C

- Carcinoma, Non-Small-Cell Lung..... 31
- Cardiomyopathy, Hypertrophic 188
- Celiac Disease..... 71
- Charles Bonnet Syndrome 179
- Child 36, 46, 62, 67, 138
- Choroid Neoplasms 98
- Colonic Neoplasms/drug therapy 40
- Colonic Neoplasms/surgery 40
- Colonic Neoplasms/therapy 40
- Congenital Heart Defect 192
- Contraceptives, Oral 51
- Coronary Vessel Anomalies 46
- Crohn Disease 76
- Cutaneous Fistula 76

D

- Delivery, Obstetric 85
- Desensitization, Immunologic 157
- Dexamethasone..... 62
- Disorders of Sex Development 62

E

- Encephalomyelitis..... 67
- Encephalomyelitis, Acute Disseminated..... 67
- Endovascular Procedures..... 196

F

- Facial Paralysis 183

G

- Gastrointestinal Neoplasms..... 161
- Guillan-Barré Syndrome 183
- Gynecologic Surgical Procedures 208

H

- Headache 51
- Heart Failure 46, 56
- Heart Murmur 188, 192
- Hemoptysis..... 138
- Histiocytosis, Langerhans-Cell/congenital 104
- Hydrops Fetalis 94
- Hypophosphatemia..... 144

I

- Infant 46, 165
- Infant, Newborn 94, 104, 188, 192
- Inhalation Exposure 80
- Interdisciplinary Communication..... 133
- Intestinal Fistula 76
- Intestinal Obstruction..... 40

K

- *Kingella kingae* 36

L

- Laparoscopy 208
- Lenalidomide 157
- Liposarcoma 111
- Liver Neoplasms/secondary 40
- Lung Diseases 80
- Lung Neoplasms 31, 98
- Lupus Erythematosus, Systemic 90

M

- Magnetic Resonance Imaging 24
- Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome 208
- Menopause 201
- Mesenchymoma 144
- Mesothelioma/diagnosis 115
- Mesothelioma/drug therapy 115
- Morbidity 153
- Multiple Myeloma 121, 157
- Multiple Myeloma/complications 125
- Multiple Myeloma/diagnosis 125
- Mycobacterium tuberculosis 56

N

- Neoplasm Staging 24
- Neoplasms, Fibrous Tissue 161
- Neoplasms, Multiple Primary 129
- Neurilemmoma/surgery 168
- Neuroma, Acoustic/surgery 173

O

- Occupational Diseases 80
- Occupational Exposure 80
- Osteomalacia 144

P

- Pancreatic Diseases 150
- Paralysis 36
- Pericarditis, Constrictive 56
- Pleural Neoplasms/diagnosis 115
- Pleural Neoplasms/drug therapy 115
- Pleurodesis 115
- Polymyalgia Rheumatica/diagnosis 153
- Polymyalgia Rheumatica/therapy 153
- Positron-Emission Tomography 98
- Postmenopause 201
- Pregnancy 85, 90
- Pregnancy Complications 90, 204
- Pregnancy Complications, Hematologic 85
- Pregnancy Outcome 204
- Pregnancy, High-Risk 204
- Prenatal Diagnosis 62
- Protein Kinase Inhibitors 31
- Pulmonary Artery/abnormalities 46

R

- Radiosurgery 173
- Receptor, Epidermal Growth Factor 31
- Reconstructive Surgical Procedures 208
- Rectal Neoplasms/drug therapy 24
- Rectal Neoplasms/radiotherapy 24
- Renal Artery/abnormalities 196
- Retinal Detachment 98

S

- Salmonella enteritidis 165
- Salmonella Infections 165
- Self Expandable Metallic Stents 40
- Sex Cord-Gonadal Stromal Tumors 201
- Simplexvirus 67
- Smoking 31
- Spermatic Cord 111
- Spinal Neoplasms 144, 168
- Starch 80
- Sternoclavicular Joint 36

T

- Tachycardia, Supraventricular 94
- Thoracic Wall 165
- Tomography, Optical Coherence 98
- Tomography, X-Ray Computed 98
- Treatment Outcome 153
- Truncus Arteriosus 192
- Tuberculosis 56
- Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitor 183

U

- Uterus/abnormalities 204

V

- Vagina/abnormalities 208
- Vagina/surgery 208
- Venous Thrombosis 51
- Vertebroplasty 121
- Virilism 62
- Vision Disorders 98, 179
- Visual Hallucinations 179

Y

- Young Adult 56, 121

