

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 19º
Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo
autor

© 2018 pelo autor



CASOS CLÍNICOS

**Quem sabe
o que nós sabemos?**

Maria João Brito
Unidade de Infecçiology
Hospital Dona Estefânia. CHLC
joao.rochabrito@netcabo.pt



***Este espaço da Responsabilidade
de Maria João Brito..***



... conta com a *Participação Especial* de ...





**Diogo
Rodrigues**



**Joana
Simões**



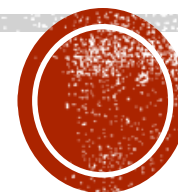
**Tânia
Mendo**



**Gonçalo
Padeira**



CASO CLINICO



... conta com a *Participação Especial* de ...



**Diogo
Rodrigues**



Sofia, 9 meses

Febre



**Movimentos tónico-clónicos do MSE
com generalização secundária**

Duração 1h 15min

Petéquias abaixo da linha mamilar

Que teria a Sofia?



1 - Convulsão febril

2 - Convulsão com febre

3 - Sepsis meningocócica

4 - Meningite

5 - Exantema súbito



1 - Convulsão febril

2 - Convulsão com febre

3 - Sepsis meningocócica

4 - Meningite

5 - Exantema súbito



CONVULSÃO COM FEBRE - 9M

- **Febre como principal factor desencadeante**
Imaturidade do SNC
- **INFECÇÕES (causa principal)**
HHV6 / HHV7 (60% até aos 2 anos)
Encefalite
Meningite
- **Epilepsia**
- **Encefalopatia aguda**



Sofia. 9 meses

Febre + Convulsão focal secundariamente generalizado e prolongada



Que exames pedir?



1 - Hemograma + PCR

2 - Hemograma + PCR + Hemocultura

3 - Hemograma + PCR + Hemocultura + PL

4 - Hemograma + PCR + Hemocultura + TAC CE + PL

5 – Punção lombar



1 - Hemograma + PCR

2 - Hemograma + PCR + Hemocultura

3 - Hemograma + PCR + Hemocultura + PL

4 - Hemograma + PCR + Hemocultura + TAC CE + PL

5 – Punção lombar



Sofia. 9 meses

Febre + Convulsão focal secundariamente generalizado e prolongada

Hb 12,3 g/dL Plaquetas 243 000 U/L

Leucócitos 4100x10⁹ U/L (N 900, L 2855)

PCR 4,1 mg/L

LCR 12 células (MN) G 63 mg/dL P 11mg/dl

Hemocultura em curso



Sofia. 9 meses

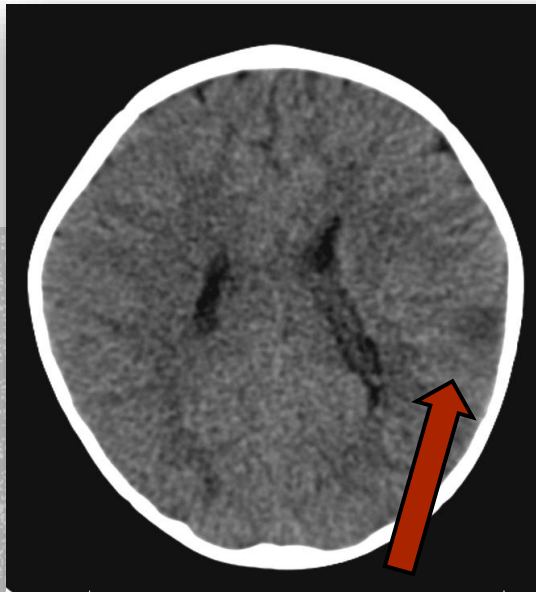
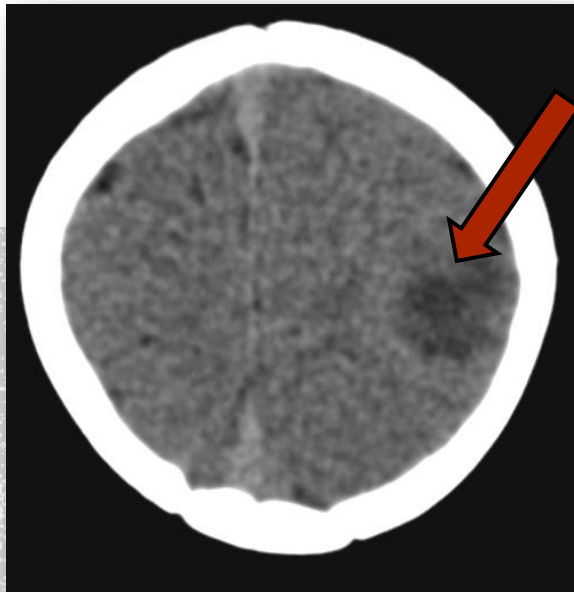
Febre + Convulsão focal secundariamente generalizada e prolongada



TAC-CE (sem contraste):

Múltiplas lesões tromboembólicas em vários territórios...

Eventual etiologia séptica..





Huuuumm...!!!

**Não é melhor pedir mais
qualquer coisinha.!?**

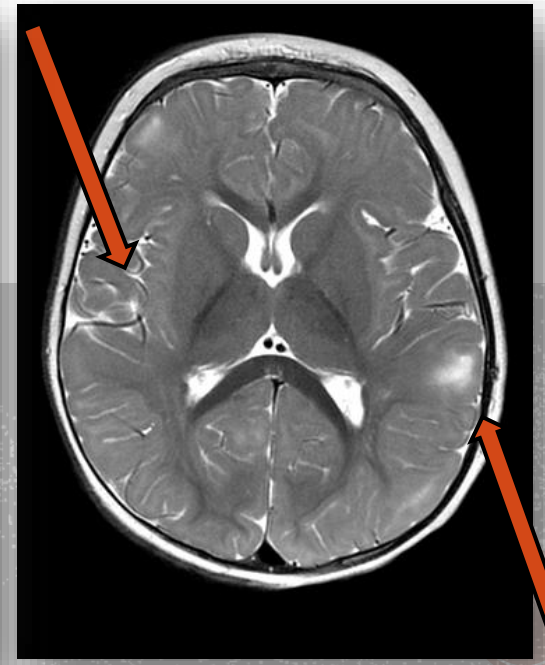
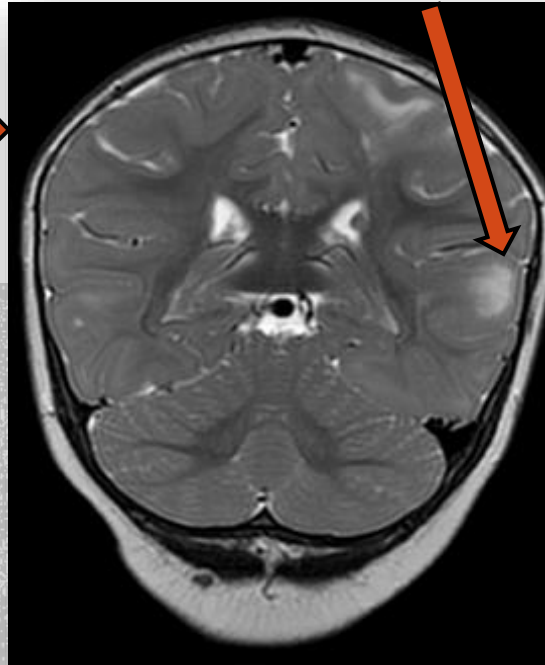
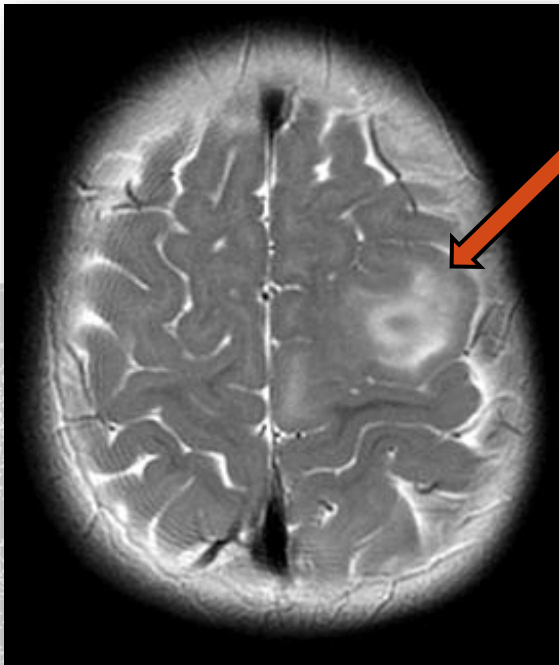


Sofia. 9 meses

Febre + Convulsão focal secundariamente generalizada e prolongada



RMN-CE Focos de cerebrite em contexto de possível embolia séptica...





Em Resumo!



Sofia. 9 meses

Febre + Convulsão focal secundariamente generalizada e prolongada



Clinicamente bem

Exame neurológico N

Leucocitos 4 100 x10⁹ U/L, PCR 4,1 mg/L

PL 12 células (linfocitos) Glicose N Prot N

Focos de cerebrite.. embolia séptica...?

Qual o diagnóstico?



1- Abscessos cerebrais

2 - Meningite bacteriana aguda

3 - Meningoencefalite

4 - AVC

**5 – Desculpe Dr^a João mas isto só assim não dá para
saber o diagnóstico !!**





**Está bem.. mas fica internada com
que diagnóstico?**



Sofia. 9 meses

Febre + Convulsão focal secundariamente generalizada e prolongada



Cerebrite/Abcessos cerebrais

Vancomicina

Ceftriaxone

Metronidazol



Cerebrite/Abcessos cerebrais

vancomicina + ceftriaxone + metronidazol

Febre > 39°C

Bom estado geral

Exame neurológico N

APIREXIA

EXANTEMA MACULAR

.. tronco, poupa palmas das mãos e
plantas dos pés..

D1

D3

EEG: electrogénese de base
regularmente estruturada, sem
anomalias focais nem actividade
paroxística



Sofia. 9 MESES

FEBRE + CONVULSÃO focal secundariamente generalizada e prolongada



Clinicamente bem

PL 12 cel (MN)

EEG N

D3 APIREXIA + EXANTEMA

LCR PCR Herpes virus 7 POSITIVA

A Sofia tem exantema súbito!?



1 - SIM

2 - NÃO

3 - Niiiiim

4 - A Moderadora que diga alguma coisa

5 - O Diogo Rodrigues que diga alguma coisa



1 - SIM

2 - NÃO

3 - Niiiiim

4 - A Moderadora que diga alguma coisa

5 - O Diogo Rodrigues que diga alguma coisa



EXANTEMA SUBITO

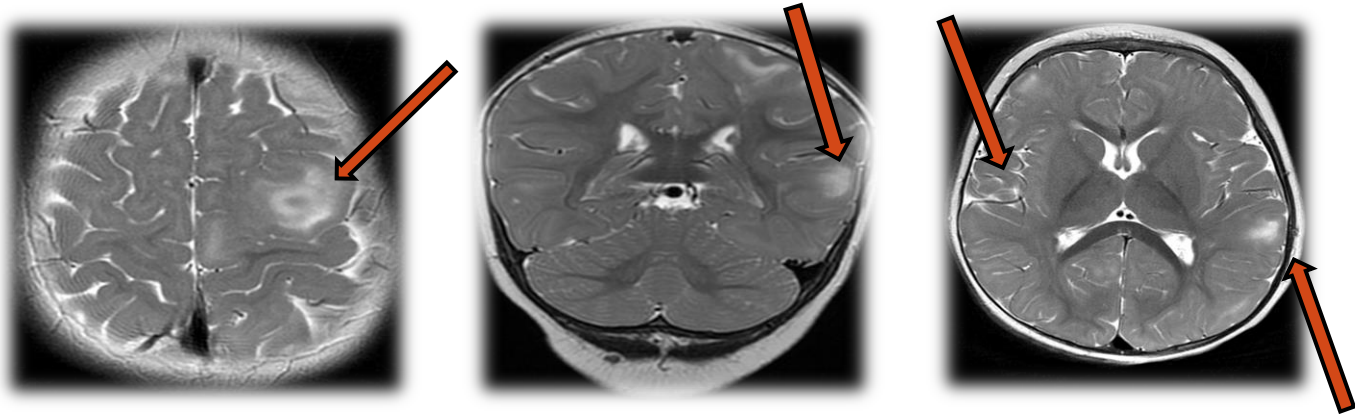
- **Herpes vírus 6 e 7**
- **Clinica (6M – 18M)**
 - Febre alta (3 - 5 dias)
 - Convulsão febril (6%)
 - Exantema maculopapular 48h após a febre
 - Predomínio no tronco e extremidades (2 - 48h)
 - Poupa palma das mãos e planta dos pés
- **Autolimitado**
- **Terapêutica sintomática**



Sofia. 9 meses

Febre + Convulsão focal secundariamente generalizada e prolongada

EXANTEMA SUBITO



Mas.. e a RM CE?

Como se explicam os achados!?



1- Exame era de outro doente

2 - São abcessos assintomáticos

3 - O melhor é ver as imagens outra vez

4 - Teve claramente um AVC

5 – Pedir opinião a todos os presidentes da SPP



1- Exame era de outro doente

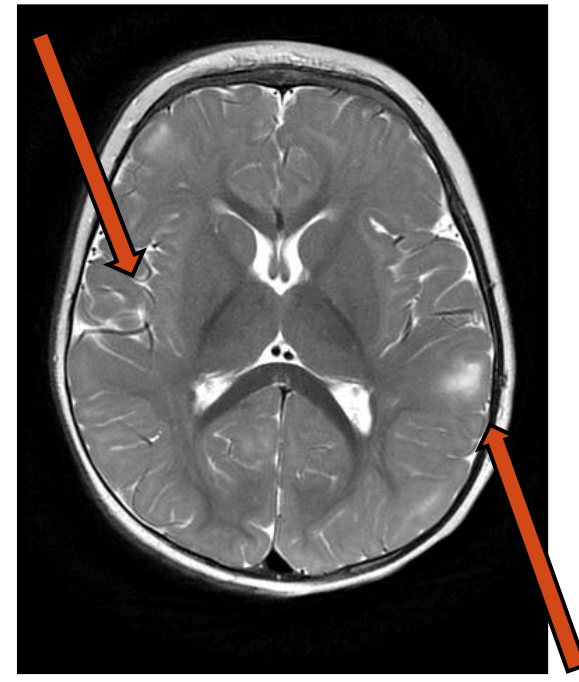
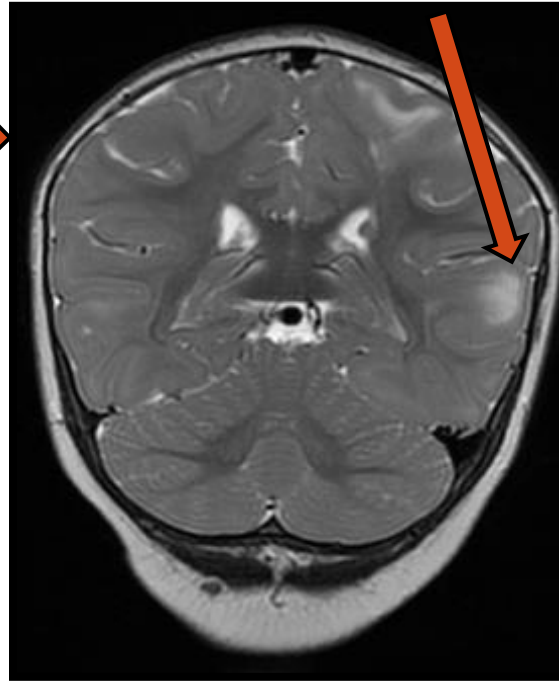
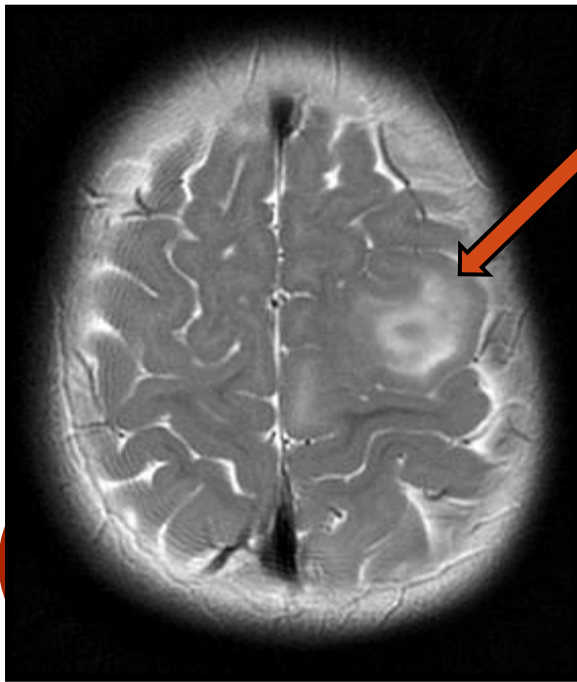
2 - São abcessos assintomáticos

3 - 0 melhor é ver as imagens outra vez

4 - Teve claramente um AVC

5 – Pedir opinião a todos os presidentes da SPP





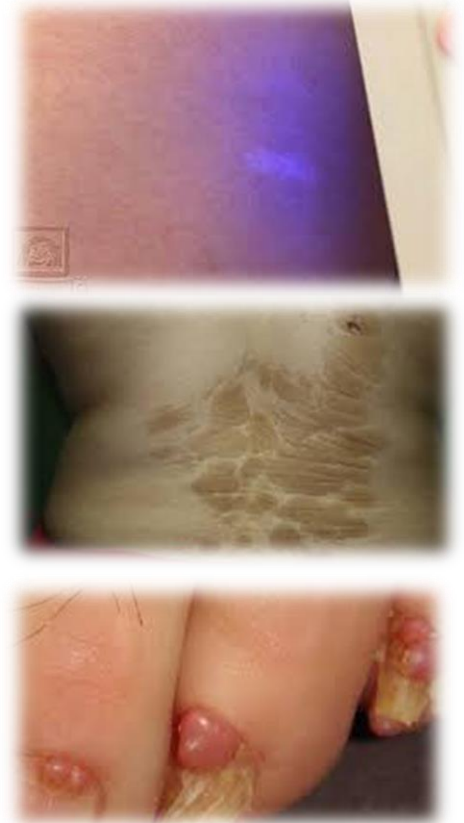
Tuberomas corticais e nódulos subependimários..

Esclerose tuberosa



ESCLEROSE TUBEROSA

- **SÍNDROME NEURO CUTÂNEA** autossômica dominante com expressão variável (65% sem história familiar e sem prevalência étnica/gênero)
- **Envolvimento multissistêmico** afeta a diferenciação celular, proliferação e migração no desenvolvimento embrionário (potencial formação de hamartomas)
- **Manifestações clínicas dermatológicas:** Máculas hipopigmentadas (90%) difíceis de visualizar (lâmpada de Wood), angiofibromas faciais (75%), placa de Shagreen (20-30%), tumores de Koenen (20%), lesões nodulares dos leitos ungueais



ESCLEROSE TUBEROSA

■ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS

Espectro variado desde indivíduos sem alt. cognitivas e sem crises epiléticas a déficit cognitivo grave com epilepsia refratária a terapêutica

EEG com anomalias (75%)

RMN-CE Tuberomas corticais e nodulos subependimários (90%). Astrocitomas

Sem relação entre o numero de lesões e gravidade da ET



ESCLEROSE TUBEROSA

■ Critérios de diagnóstico

CRITÉRIOS MAJOR

Angiofibromas faciais ou placa fibrosa
Fibromas não traumáticos ungueais ou periungueais
Máculas hipomelanocíticas (≥ 3)
Placas de Shagreen
Hamartomas nodulares múltiplos da retina
Tuberomas corticais (a)
Nódulo subependimário
Astrocitoma de células gigantes subependimário
Rabdomioma cardíaco
Linfangioleiomiomatose pulmonar (b)
Angiomiolipoma renal (b)

CRITÉRIOS MINOR

Manchas múltiplas no esmalte dentário
Linhas de migração radiais na substância branca (a,d)
Quistos ósseos (d)
Pólipos hamartomatosos rectais (c)
Fibromas gengivais
Hamartoma não renal (fígado, baço e outros órgãos) (c)
Mancha acrómica na retina
Lesões cutâneas tipo *confeti*
Quistos renais múltiplos (c)

Santalha M. et al., Esclerose tuberosa: diagnóstico, seguimento e tratamento, *Acta Pediatr Port* 2013;44(2):82-9

■ DIAGNÓSTICO DEFINITIVO:

2 critérios *major* ou 1 *major* e 2 *minor*





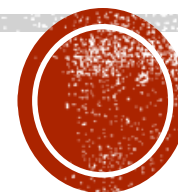
**ESCLEROSE
TUBEROSA**

**EXANTEMA
SÚBITO**

Diagnósticos finais



CASO CLINICO



... conta com a *Participação Especial* de ...



**Joana
Simões**



Ana Filipa, 17A

Síndrome Léri-Weill



Ana Filipa, 17A

Síndrome Léri-Weill



Que é o *Síndrome Léri-Weill*?



SÍNDROME LÉRI-WEILL

- Discondrosteose/displasia esquelética congénita
- Baixa estatura não harmoniosa
- Encurtamento mesomélico dos membros
- Frequentemente deformação de Madelung do membro superior
- Delecções/mutações pontuais gene SHOX (Short Stature **H**omeobox) do cromossoma **X**



Ana Filipa, 17A

Síndrome Léri-Weill

Residente em Torres Novas



Antecedentes Pessoais

7A Úlceras orais recorrentes

16A Úlceras vaginais recorrentes

Janeiro 2018 Sulfassalazina

E agora a história da doença actual..



Ana Filipa, 17A

Síndrome Léri-Weill

Residente em Torres Novas

Janeiro 2018 - sulfassalazina



Fevereiro 2018

Febre 39 - 40° + Anorexia + Astenia

PCR secreções influenza B POSITIVA

Oseltamivir e levofloxacina

Indicações para oseltamivir?



1- Doentes com gripe + confirmação laboratorial

2 - Doentes com gripe não vacinados

3 - Internados com suspeita/confirmação de gripe

4 - Não internados + patologia crónica

5 - 3 + 4



1- Doentes com gripe + confirmação laboratorial

2 - Doentes com gripe não vacinados

3 - Internados com suspeita/confirmação de gripe

4 - Não internados + patologia crónica

5 - 3 + 4



DGS 04/01/2018

Critério	Terapêutica com oseltamivir	Observações
1. CRITÉRIOS DE GRAVIDADE CLÍNICA OU DOENÇA PROGRESSIVA ²	Recomendada	- Iniciar com a maior brevidade e sem necessidade de aguardar a confirmação laboratorial - <u>Independentemente de terem sido vacinados</u> contra a gripe sazonal na época em curso - Independentemente do tempo de evolução da doença e de pertencer ou não a grupos de risco - Eventual aumento da dose e da duração do tratamento, principalmente se documentada manutenção da replicação viral³
2. PERTENCENTE A GRUPOS DE RISCO ▪ Idade ≥ 65 anos ▪ <u>Portadores de doença crónica (principalmente se grave e/ou descompensada)</u> Pulmonar (incluindo asma com necessidade de terapêutica diária mantida com corticoides inalados); cardiovascular (excluindo hipertensão arterial isolada); renal; hepática; hematológica (incluindo drepanocitose); neurológica e neuromuscular; metabólica (nomeadamente diabetes <i>mellitus</i>); oncológica ▪ Imunodeprimidos Incluindo imunossupressão induzida por medicamentos ou infeção por VIH ▪ Obesidade mórbida <10 anos - IMC >25; >10 anos < 18 anos - IMC >35; > 18 anos - IMC >40 Nota -risco acrescido a partir de IMC >30 ▪ Terapêutica de longa duração com salicilatos e Idade ≤18 anos (risco Síndrome de Reye) ▪ Grávidas, puérperas (até 15 dias pós-parto) e interrupção da gravidez (em qualquer idade gestacional e até 15 dias pós-interrupção)	Recomendada	- Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso - Independentemente do tempo de evolução da doença - Pode manter-se durante o aleitamento materno
3. DOENTES INTERNADOS, qualquer que seja o motivo de internamento, que desenvolvem gripe à data ou no decurso do internamento	Recomendada	- Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso, da clínica e de pertencerem ou não a grupos de risco
4. PROFISSIONAIS DE SAÚDE com gripe em contacto com doentes ou pertencentes a grupos de risco (risco de transmissão da doença)	Recomendada	- Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso





Este slide não tem nada?!





NÃO!

**Mais uns esclarecimentos sobre
gripe.. 😊**



1. Princípios gerais

- a. A terapêutica antiviral é uma decisão clínica individualizada, tendo em atenção a disponibilidade de uma vacina eficaz e as características clínicas de cada caso;
- b. As principais indicações para a terapêutica com oseltamivir são descritas no Quadro 1. Inserem-se numa estratégia de risco: prevenção/minimização da evolução para doença grave e prevenção/minimização da transmissão da infeção a pessoas de risco;
- c. Recomenda-se iniciar terapêutica o mais precocemente possível, de preferência nas primeiras 48 horas após o aparecimento dos sintomas;
- d. Em doentes inicialmente não medicados, perante sinais e sintomas de gravidade/agravamento clínico, deve iniciar-se a terapêutica antiviral, independentemente do tempo de evolução da doença;
- e. Em época de atividade gripal o início do tratamento antiviral não deve depender da confirmação laboratorial;
- f. A história de vacinação contra a gripe sazonal não é motivo para protelar a terapêutica, quando clinicamente aconselhável;
- g. Os casos confirmados de gripe em pessoas vacinadas são considerados falência vacinal, devendo ser notificados ao **INFARMED**¹;
- h. Esta Orientação será, se necessário, atualizada e revista em função da vigilância e evolução epidemiológica da gripe.



Ana Filipa, 17A

Residente em Torres Novas

Janeiro 2018 - sulfassalazina

Fevereiro 2018 Gripe B (oseltamivir/levofloxacina)



Mantém febre > 39° e no dia a seguir...

Dor no hipocôndrio direito + Vômitos

Exantema não pruriginoso na face

E 3 dias depois...

Icterícia + Colúria

Que terá a Ana Filipa?



1- Apenas uma gripe..

2 - Alergia ao oseltamivir/levofloxacin

3 - Hepatite aguda

4 - Febre Q

5 - 2 + 3 + 4



1- Apenas uma gripe..

2 - Alergia ao oseltamivir/levofloxacin

3 - Hepatite aguda

4 - Febre Q

5 - 2 + 3 + 4



Febre + Exantema

Constelação de sintomas muito frequente sobretudo em Pediatria

Múltiplas causas
INFECCIOSAS vs
NÃO INFECCIOSAS

Lesão dos hepatócitos

Obstrução excreção biliar

Colúria

Bilirrubina na urina
colestase

Icterícia

Bilirrubinemia
> 2 mg/dl

HEPATITE

Dor hipocôndrio
direito

Vômitos



Ana Filipa, 17A

Residente em Torres Novas

Janeiro 2018 - sulfassalazina

Fevereiro 2018 Gripe B (oseltamivir/levofloxacina)

FEBRE + EXANTEMA + HEPATITE

Que terá a Ana Filipa?



FEBRE + EXANTEMA + HEPATITE

Febre > 39°C
Gripe B
oseltamivir/levofloxacina
sulfassalazina

EXANTEMA + FEBRE
HEPATITE COLESTÁTICA
Hepatoesplenomegália
Eosinofilia
Trombocitopénia

D3

D9

Hb g/dL	10,5	AST UI/L	1071
Leucx10 ⁹ /L	14,5	ALT UI/L	894
Eosx10 ⁹ /L	1,86	Bil T mg/dl	6,53
Plaqx10 ⁹ /L	84	GGT U/L	322

Linfocitos atípicos

Ecografia: "**Fígado** dimensões aumentadas homogênea **Vesícula biliar** parede espessada, alitiásica. **Baço** ecoestrutura preservada, dimensões 14x12x8cm.



FEBRE + EXANTEMA + HEPATITE

Exantema macular

Face (em toalha) + Edema Face
Tronco e membros (coalescente)
sem descamação

EXANTEMA + FEBRE
HEPATITE COLESTÁTICA
Hepatoesplenomegália
Eosinofilia
Trombocitopénia

T

T

D9

D12



FEBRE + EXANTEMA + HEPATITE

- Ferritina 1146 ng/mL. Albumina 39,9 g/L, Bil T 1,88mg/dl, Bil D 1,01mg/dl
Colesterol total 244 mg/dL Triglicéridos 294 mg/dL
Coagulação, ureia e creatinina sem alterações
- Hemoculturas negativas
CMV, EBV, VHA, VHB, VHC, VIH negativos
Borrelia, Rickettsias conorii e não-conorii, Leishmania, Bartonella, Fasciola hepatica, Tularémia e Toxocara canis, Leptospira... negativos
Coxiella burnetii Fase II IgM negativo / IgG positivo (1/256)
CONFIRMAÇÃO INSA Negativo
- IgM, IgG, IgA, IgE normais
- C3, C4 e CH50 normais
- **ANA positivo (1/160, padrão mosqueado fino-granular)**
dsDNA, beta2-GP1, cardiolipina, ASMA, LKM1, citosol-1 negativos
- **HLAB27 positivo. HLA-B51 em curso**





Ana Filipa, 17A

Residente em Torres Novas

Janeiro 2018 (sulfassalazina)

Fevereiro 2018 Gripe B (oseltamivir/levofloxacina)

Febre + Exantema

Hepatite colestática

Eosinofilia

Trombocitopénia

E agora. Que fazemos?



1 - Iniciamos antibioterapia

2 - Iniciamos corticoterapia

3 - Fazemos uma biópsia hepática

4 - Vigiamos, a jovem parece estável...

5 - Joana Simões. Vai rever a história!! Há aqui qualquer coisa que nos está a escapar ...



1 - Iniciamos antibioterapia

2 - Iniciamos corticoterapia

3 - Fazemos uma biópsia hepática

4 - Vigiamos, a jovem parece estável...

5 - Joana Simões. Vai rever a história!! Há aqui qualquer coisa que nos está a escapar ...





Está bem Dr^a João..!



Ana Filipa, 17A

Residente em Torres Novas (região rural)

Contacto com animais (gatos, cães, coelho, cabras, ovelhas, galinhas, patos..)

Sulfassalazina iniciada 6 semanas antes..

Febre + Exantema

Hepatite colestática

Eosinofilia

Trombocitopénia

Então?



1 - Lúpus eritematoso sistémico

2 - Hepatite viral

3 - Leptospirose

4 - Síndrome DRESS

5 - Febre Q



1 - Lúpus eritematoso sistémico

2 - Hepatite viral

3 - Leptospirose

4 - Síndrome DRESS

5 - Febre Q



SÍNDROME DRESS

- ***DRUG REACTION with EOSINOPHILIA and SYSTEMIC SYMPTOMS.*** Entidade rara e potencialmente fatal
- Reacção de **hipersensibilidade induzida por um fármaco** (alopurinol, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, sulfassalazina, cotrimoxazol, vancomicina)
- **Período latência entre a exposição ao fármaco e quadro clínico 2 – 8 semanas**
- Pode ser **prolongado** e haver **recaídas frequentes** apesar da descontinuação do fármaco (associação com reactivação de HHV6/7)



SÍNDROME DRESS

Table. 1 The RegiSCAR-Group Diagnosis Score for Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)

	NO	YES	UNKNOWN
<u>Fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)</u>	-1	0	-1
Enlarged lymph nodes (≥ 2 sites, $> 1\text{cm}$)	0	1	0
<u>Atypical lymphocytes</u>	0	1	0
Eosinophilia	0		0
700-1499 or 10-19.9		1	
<u>≥ 1500 or $\geq 20\%$</u>		2	
Skin rash	0		0
<u>extent $> 50\%$</u>	0	1	0
<u>at least 2 of: edema, infiltration, purpura, scaling</u>	-1	1	0
biopsy suggesting DRESS	-1	0	0
Internal organ involved	0		0
<u>One</u>		1	
2 or more		2	
Resolution in > 15 days	-1	0	-1
At least 3 biological investigations done and negative to exclude alternative diagnosis	0	1	0

Final score: < 2 no case; 2-3 possible case; 4-5 probable case, > 5 definite case

Ana Filipa
CRITÉRIOS
POSITIVOS

N = 6

Febre
Eosinofilia
Linfocitos
atípicos
Edema face
Exantema
Hepatite

Roujeau, JC et al. **Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs (SCAR): Definitions, Diagnostic Criteria, Genetic Predisposition.** Dermatol Sinica 27: 203-209, 2009

Ana Filipa, 17A

Síndrome Léri-Weill

Gripe B



SÍNDROME DRESS

Que aconteceu a seguir?



SÍNDROME DRESS

Metilprednisolona
ev 5 mg/kg/dia 8/8h 3 dias
Suspensão/Evicção de
sulfassalazina

RECIDIVA SINDR DRESS

Prednisolona 9 meses com
regressão de toda a clínica
Excepto...

D13

APIREXIA

Regressão do
exantema/hepatomegália.
Melhoria da icterícia..

Estudo infeccioso negativo
Alta em D9 Prednisolona

D26

ELEVAÇÃO
BILIRRUBINA INDIRECTA
que se mantem
elevada...





Então e agora o que é se passa?



- 1 - Outra recidiva da doença**
- 2 - Defeito congénito do metabolismo da bilirrubina**
- 3 - O laboratório ultimamente só dá análises destas**
- 4 - Ainda não houve tempo suficiente para o valor voltar ao normal**
- 5 - Nenhuma das anteriores**



1 - Outra recidiva da doença

2 - Defeito congénito do metabolismo da bilirrubina

3 - O laboratório ultimamente só dá análises destas

4 - Ainda não houve tempo suficiente para o valor voltar ao normal

5 - Nenhuma das anteriores



Homozigótica para a mutação [TA]7 na região promotora do
gene UGT1A1 (*UGT1A1*28*)



Síndrome de Gilbert



SÍNDROME GILBERT

- **Condição benigna, frequentemente familiar**
- **Diagnóstico clínico/presumptivo - elevação isolada da bilirrubia indirecta num indivíduo saudável**
- **Assintomática ou Icterícia recorrente em condições de stress (desidratação, doença, esforço intenso, menstruação)**
- **Alteração da região promotora do gene UGT1A1 – uridina glucoroniltransferase – A[TA]6TAA → A[TA]7TAA. Homozigotia com produção reduzida da enzima**





Mas espera lá..

**E o que é que aconteceu às
aftas e ao HLAB51??**

Jooooooooana...??!!



DOENÇA DE BEHÇET

- **Doença inflamatória sistêmica** rara em pediatria
- **Aftas orais recorrentes + manifestações sistêmicas** - aftas genitais, doença ocular, doença neurológica, doença vascular (vasculite pequenos, médios/grandes vasos arteriais e venosos), lesões cutâneas, gastrointestinal, artrite, doença renal
- **Etiopatogénese desconhecida; susceptibilidade genética provavelmente poligénica**
- **Genes HLA (HLA-B51, HLA-B5, HLA-B52, HLA-B57, HLA-B15, HLA-B26)**



DOENÇA DE BEHÇET

■ Vários critérios de diagnóstico/classificação

Diagnostic criteria for Behçet's syndrome

Criterion	Required features
Recurrent oral ulceration	Aphthous (idiopathic) ulceration, observed by clinician or patient, with at least three episodes in any 12-month period
Plus any two of the following:	
Recurrent genital ulceration	Aphthous ulceration or scarring, observed by clinician or patient
Eye lesions	Anterior or posterior uveitis cells in vitreous in slit-lamp examination; or retinal vasculitis documented by ophthalmologist
Skin lesions	Erythema nodosum-like lesions observed by clinician or patient; papulopustular skin lesions or pseudofolliculitis with characteristic acneiform nodules observed by clinician
Pathergy test	Interpreted at 24 to 48 hours by clinician

Adapted from International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet 1990; 335:1078.

In Uptodate: **Clinical manifestations and diagnosis of Behçet syndrome (2018).**





SÍNDROME LÉRI-WEILL

GRIPE B

SÍNDROME DRESS

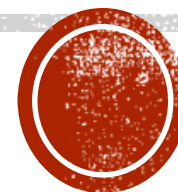
SÍNDROME GILBERT

DOENÇA DE BEHÇET

Diagnósticos finais



CASO CLINICO



... conta com a *Participação Especial* de ...



**Tânia
Mendo**



João, 12A

D17 FEBRE

Agravamento progressivo

Cede mal ao antipirético

Predomínio vespertino



O que achas desta febre??



FEBRE ORIGEM DESCONHECIDA

FEBRE durante mais de 8 dias

+

História clínica

+

Investigação laboratorial preliminar

=

SEM ETIOLOGIA



FEBRE ORIGEM DESCONHECIDA

ETIOLOGIA

1 - Infecciosa

2 - Auto-Imune

3 - Neoplásica

4 - Desconhecida





Foi à Estefânia?



João, 12A

FEBRE + CEFALEIA + RINORREIA



Hg 8,7 g/dL Leucocitos 6700/mm³

PCR 10,1 mg/L VS 70 mm/h

Rx torácico apagamento dos seios costofrênicos

Urina II leucócitos 139/uL, proteínas 100 mg/dL

Hemocultura e urocultura em curso

**Que exames complementares
pedirias mais?**



1- TC Seios Perinasais

2 - TC CE

3 - Punção lombar

4 - Serologia EBV

5 - PCR vírus respiratórios nas secreções



1- TC Seios Perinasais

2 - TC CE

3 - Punção lombar

4 - Serologia EBV

5 - PCR vírus respiratórios nas secreções



João, 12A

FEBRE + CEFALEIA + RINORREIA

Hg 8,7 g/dL Leucocitos 6700/mm

PCR 10,1 mg/L VS 70 mm/h



TC SPN “obliteração total das cavidades aéreas dos **seios maxilares, labirintos etmoidais, seios esfenoidais e frontais**”

PANSINUSOPATIA



FEBRE

Febre > 39°C

Cefaleias + Halitose

Secreções verdes espessas

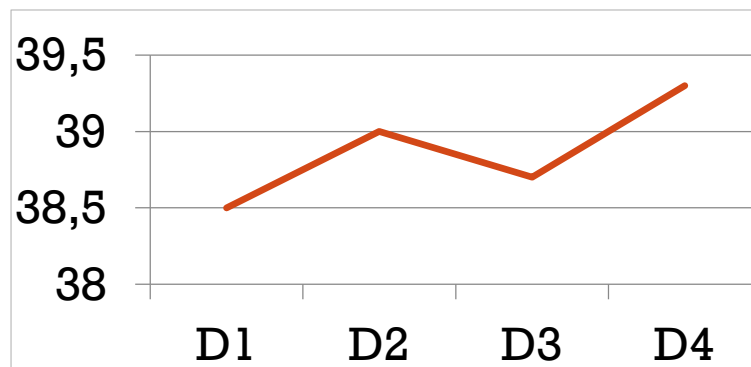
Edema palpebral bilateral

PANSINUSOPATIA

ceftriaxone

D4

D21 doença



Tânia, que vais fazer?

**... estão todos o olhar
para ti..**

1- Avaliação por ORL

2 - Associar clindamicina

3 - 1 + 2

4 - Associar corticoides orais e nasais

5 - Todas as anteriores estão correctas



1- Avaliação por ORL

2 - Associar clindamicina

3 - 1 + 2

4 - Associar corticoides orais e nasais

5 - Todas as anteriores estão correctas



SINUSITE

DIAGNÓSTICO

Obstrução nasal e/ou Rinorreia mucopurulenta (critérios *major*)

+

≥ 1 dos seguintes:

Dor ou Pressão facial ou Tosse

+

**Inflamação do meato médio
(Rinoscopia ou TC)**



SINUSITE

Inflamação da mucosa dos seios
perinasais (**AGUDA** <12S)

Etiologia

Infecciosa

Alérgica

Auto-imunes

Neoplásicas

BACTERIANA

S pneumoniae

H influenzae

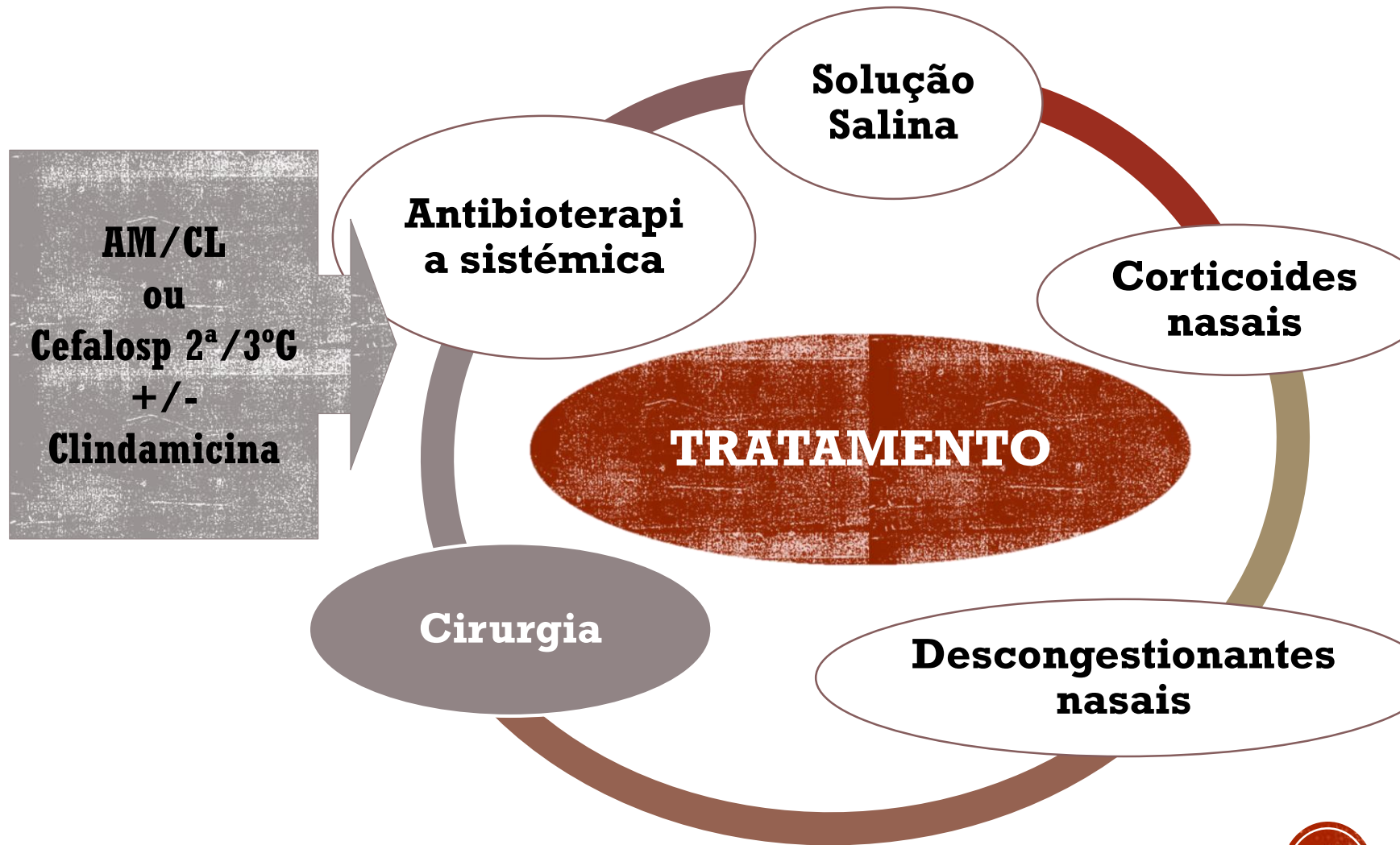
M catarrhalis

S pyogenes

Anaeróbios



SINUSITE



João, 12A

FEBRE + CEFALEIA + RINORREIA

Hg 8,7 g/dL Leucocitos 6700/mm³

PCR 10,1 mg/L VS 70 mm/h



PANSINUSOPATIA

ceftriaxone + clindamicina

ORL sem indicação cirúrgica

Melhorou?



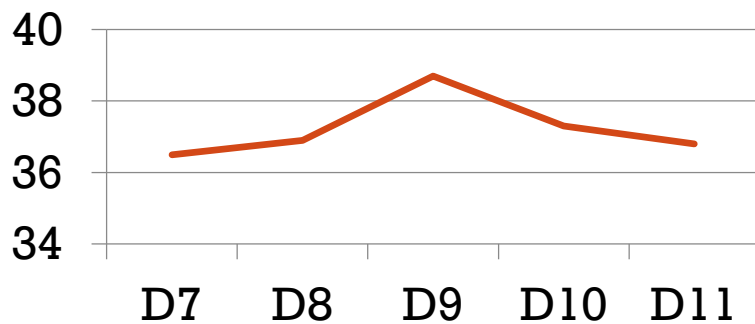
FEBRE

Febre > 39°C
PANSINUSOPATIA

SIM
ficou melhor mas..

D11

D28 doença



Mas o quê?



Tânia, espera lá, estou a lembrar me..
na admissão não havia..??



Edema palpebral

Rx apagamento dos seios costofrénicos

Proteinúria (urina II proteínas 100mg/dL)

Leucocitúria (urina II Leuc139/uL)

FEBRE

Proteinúria 100 mg/dL

Leucocitúria 139/uL

Hemocultura/Urocultura negativas

Edema palpebral

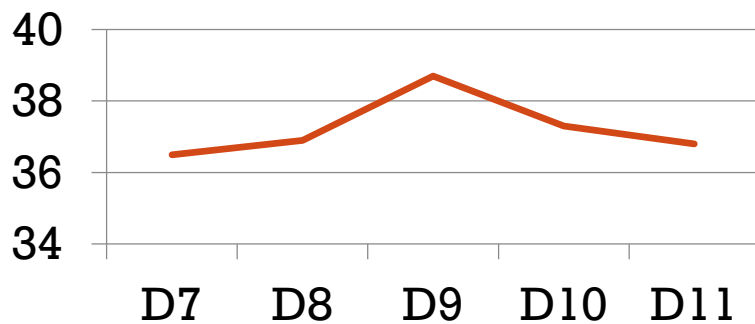
Edema pré-tibial (S Godet +)

Eco torácica: derrame pleural

Eco “lâmina de ascite”

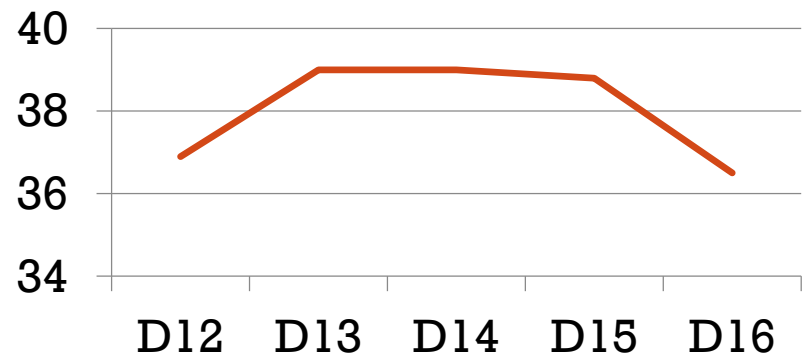
D11

D28 doença



D16

D33 doença



João, 12A

PANSINUSOPATIA

ANASARCA

ANEMIA NORMOCROMICA



Hg 8,7 g/dL Leucocitos 6700mm

PCR 10,1 mg/L VS 70 mm/h

E agora?



- 1 – Albumina sérica**
- 2 – Eletroforese das proteínas**
- 3 – Proteinúria das 24h**
- 4 – Ecografia renal**
- 5 – Nenhuma das anteriores**



- 1 – Albumina sérica**
- 2 – Eletroforese das proteínas**
- 3 – Proteinúria das 24h**
- 4 – Ecografia renal**
- 5 – Nenhuma das anteriores**



FEBRE

ANASARCA

**Proteínuria/24h 31,4mg/m²/dia
(não nefrótica)**

EXANTEMA MALAR



D16

D33 doença

PERFIL TENSIONAL > P90

Oftalmologia

drusas dos nervos ópticos

Cardiologia - sem alterações

ENALAPRIL

D23

D40 doença

ANEMIA NORMOCROMICA

ANASARCA

Proteinúria não nefrótica

Hematúria microscópica

HTA + ERITEMA MALAR



Qual o diagnóstico?



- 1 – Síndrome nefrótico**
- 2 – GN aguda pósestreptocócica**
- 3 – Nefropatia IgA**
- 4 – Alergia às cefalosporinas**
- 5 – Nenhuma das anteriores**



- 1 – Síndrome nefrótico**
- 2 – GN aguda pósestreptocócica**
- 3 – Nefropatia IgA**
- 4 – Alergia às cefalosporinas**
- 5 – Nenhuma das anteriores**



João, 12A

ANEMIA NORMOCROMICA

ANASARCA

Proteinúria não nefrótica

Hematúria microscópica

HTA

ERITEMA MALAR



Casinho complicado..
E agora?



1 - Ecografia renal

2 - MAPA

3 - TASO, DNaseB e Pesquisa SGA na ORF

4 - Doseamento de ácido vanilmandélico

5 - Análises autoimunidade



1 - Ecografia renal

2 - MAPA

3 - TASO, DNaseB e Pesquisa SGA na ORF

4 - Doseamento de ácido vanilmandélico

5 - Análises autoimunidade



João, 12A

ANEMIA + ANASARCA

HTA + ERITEMA MALAR



ANA 1/640. Ac anti dsDNA positivo. FR negativo

C3, C4 e CH100 diminuídos. T Coombs positivo

Ac. Anti SSA, Ac. Anti SSB, Ac anti RNP e anti-SM negativos

IgM, IgG, IgA dentro dos valores normais

Proteinúria/24h (2ª amostra)

Proteinúria 60,3 mg/m²/dia

E a seguir..?



- 1- Ecografia renal**
- 2 - Ficha lipídica completa**
- 3 - TAC abdominal**
- 4 - PET**
- 5- Biópsia renal**



1- Ecografia renal

2 - Ficha lipídica completa

3 - TAC abdominal

4 - PET

5- Biópsia renal



BIÓPSIA RENAL

Classe	Descrição Histopatológica
Classe I	NL mesangial mínima (histologia normal com depósitos mesangiais)
Classe II	NL mesangial proliferativa (hipercelularidade mesangial com expansão da matriz)
Classe III	NL focal (lesões focais e segmentares com proliferação ou fibrose e depósitos imunes subendoteliais focais)
 Classe IV	NL difusa (lesões proliferativas globais e difusas e depósitos imunes subendoteliais difusos, aumento do ac. antiDNA, diminuição da complementemia, hematúria, cilindros hemáticos, proteinúria, HTA)
Classe V	NL membranosa (depósitos imunes subepiteliais e MB espessadas)
Classe VI	NL esclerótica (> 90% dos glomérulos esclerosados e DRT com fibrose intersticial)



João, 12A

ANEMIA + ANASARCA

PROTEINURIA NEFROTICA

HTA + ERITEMA MALAR

ANA 1/640. Ac anti dsDNA positivo. FR negativo
C3, C4 e CH100 diminuídos. T Coombs positivo

Pulsos Metilprednisolona

(alta com prednisolona)

Micofenolato de Mofetil + Hidroxicloroquina

E o diagnóstico é?



- 1 – Síndrome Nefrótico**
- 2 – GN aguda pós-estreptocócica**
- 3 – Nefropatia a IgA**
- 4 – Síndrome Nefrítico**
- 5 – LES juvenil com nefrite lúpica**



- 1 – Síndrome Nefrótico**
- 2 – GN aguda pós-estreptocócica**
- 3 – Nefropatia a IgA**
- 4 – Síndrome Nefrítico**
- 5 – LES juvenil com nefrite lúpica**



LES

CRITÉRIOS CLÍNICOS

- **Lupus cutâneo agudo: rash malar**, exantema por fotosensibilização, necrolise epidérmica tóxica lúpica, lupus bolhoso
- Lupus cutâneo crónico: rash discóide clássico, lupus hipertrófico ou verrucoso, paniculite
- Úlceras orais ou nasais
- Alopecia
- Serosite
- **Renal: proteinúria > 500 mg/24h**
- Neurológico: convulsões, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica ou craneal, síndrome confusional agudo
- Anemia hemolítica
- Leucopenia ou linfopenia
- Trombocitopenia



LES

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO

Sytemic Lupus Internacional Collaborating Clinics

4 CRITÉRIOS

(pelo menos 1 critério clínico e 1 critério imunológico)

Ou

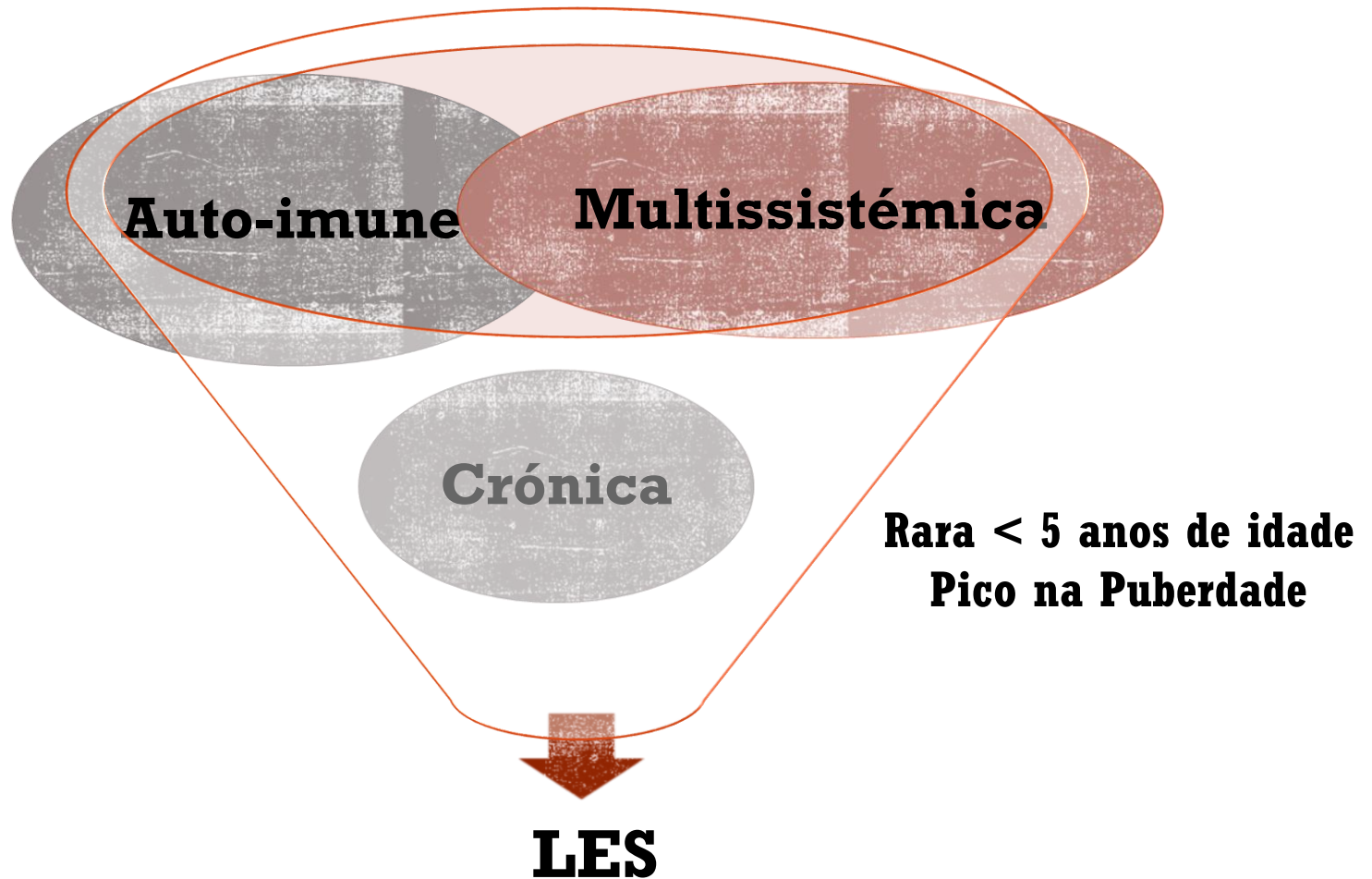
BIÓPSIA RENAL COMPATÍVEL com LES + ANA/anti-DNA

CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS - POSITIVIDADE PARA:

- **ANA**
- **Anti-DNA**
- **Anti-Sm**
- **Antiorpos antifosfolípido** (anticoagulante lúpico, anticardiolipina ou anti-B2-glicoproteína)
- **Complemento (C3 e C4) baixo**
- **Coombs direto (em ausência de anemia hemolítica)**



NEFRITE LUPICA



NEFRITE LÚPICA

Clínica sem correlação com
histologia... necessária biópsia!!

Proteinúria
(80%)

Nefrite Lúpica
(60 – 80%)

Leucocitúria

Hematúria





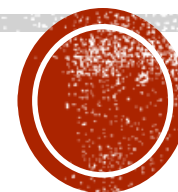
PANSINUSOPATIA

**NEFRITE LUPICA
LES**

Diagnósticos finais



CASO CLINICO



... conta com a *Participação Especial* de ...



**Gonçalo
Padeira**



Bruno13A

FEBRE “*Sensação de doença*”

Dor abdominal

Cefaleias

Exantema micropapular membros



Gonçalo pede análises!!



Bruno13A

FEBRE “*Sensação de doença*”

Hb 14,3 g/dL

Leucócitos 2400/mm³ (N 200)

Plaquetas 69 000/mm³

Smudge cells

PCR 117 mg/L

Ureia 83 mg/dL creatinina 1.23 mg/dL

AST 120 UI/L ALT 94 UI/L

Urina hemoglobina +++ proteínas ++ muitos eritrócitos

Qual a causa das *smudge cells*?



1- Leucemia linfocítica crónica

2 - Mononucleose infecciosa

3 - Leucemia linfoblástica aguda

4 - Artefacto de preparação

5 - Todas as anteriores



1- Leucemia linfocítica crónica

2 - Mononucleose infecciosa

3 - Leucemia linfoblástica aguda

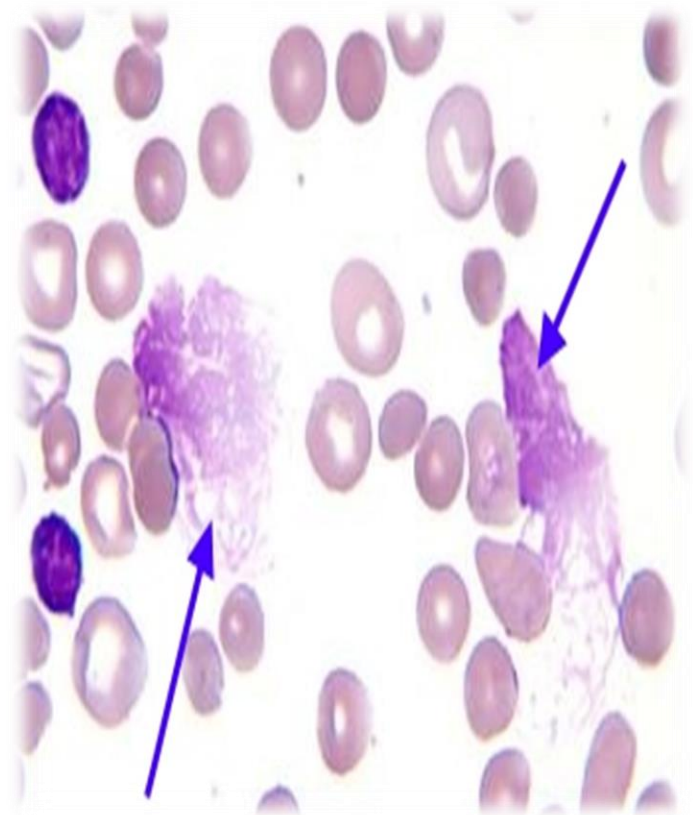
4 - Artefacto de preparação

5 - Todas as anteriores



SMUDGE CELLS

- Remanescentes de células que não possuem membrana citoplasmática identificável ou estrutura nuclear
- Associadas a linfócitos “frágeis” em doenças como a leucemia linfocítica crônica
- Também podem ser vistos em amostras degeneradas quando a sua origem pode não ser linfocítica



Bruno13A

FEBRE “*Sensação de doença*”

Dor abdominal + Cefaleias + Exantema

BICITOPÉNIA

PCR 117 mg/L

Alterações das transaminases

Alterações da função renal

Hematúria

Hemocultura e urocultura em curso

Causas de Febre + Bicitopénia?



1- Doenças linfoproliferativas

2 - Doenças Virais

3 - Doenças Bacterianas

4 - Doenças Parasitárias

5 - Toda as anteriores



1- Doenças linfoproliferativas

2 - Doenças Virais

3 - Doenças Bacterianas

4 - Doenças Parasitárias

5 - Toda as anteriores



FEBRE + BICITOPENIA

- **Etiologia variável - infecções virais** HIV, parvovírus B19, EBV, CMV e vírus hepatotrópicos (A, B e C)
- **Infecções bacterianas** -febre tifóide, shigelose, brucelose e tularemia
- **Infecções parasitárias** - leishmania e malária
- **FUNDAMENTAL HISTÓRIA CLÍNICA +**
Morfologia de sangue
- Pode ser necessário aspirado medular ou biopsia medular

	<i>Bicytopenia</i>	<i>Pancytopenia</i>
Etiology	347	139
Non-malignant	64 (18.4)	78 (56.1)
Aplastic anemia	10 (2.9)	47 (33.8)
Megaloblastic anemia	13 (3.7)	19 (13.7)
Visceral leishmaniasis	7 (2.0)	4 (2.9)
Hemophagocytosis	2 (0.6)	3 (2.2)
Storage disorders	5 (1.4)	1 (0.7)
Marrow fibrosis	3 (0.9)	3 (2.2)
Marrow granuloma	1 (0.3)	1 (0.7)
Idiopathic thrombocytopenic purpura	18 (5.2)	
Eosinophilia	2 (0.6)	
Sideroblastic anemia	1 (0.3)	
Chediak Higashi syndrome	1 (0.3)	
Parvovirus infection	1 (0.3)	
Malignant	241 (69.5)	37 (26.6)
Acute leukemia	232 (66.9)	37 (26.6)
Juvenile myelomonocytic leukemia	6 (1.7)	
Lymphoma infiltration	1 (0.3)	
Neuroblastoma infiltration	1 (0.3)	
Myelodysplastic syndrome (RCMD-RS)	1 (0.3)	
Non-specific	42 (12.1)	24 (17.3)

	<i>Bicytopenia</i>	<i>Pancytopenia</i>
Total cases	347	139
Fever	240 (69.2)	91 (65.5)
Pallor	142 (40.9)	82 (59)
Petechial rash	62 (17.9)	25 (18)
Bleeding	48 (12.1)	37 (26.6)
Bone pain	33 (9.5)	5 (3.6)
Hepatomegaly	240 (69.2)	72 (51.8)
Splenomegaly	210 (60.5)	52 (37.4)
Lymphadenopathy	145 (41.8)	21 (15.1)

Values in parenthesis are in percentage

FEBRE

“Sensação de doença”

**Dor abdominal + Cefaleias
+ Exantema**

Bicitopenia + PCR elevada

Função renal e hepática alterada

SEM MELHORIA CLINICA

+

HEPATOESPLENOMEGALIA

+

Hemodinamicamente estável

D3

Soro ev
analgesia ev
ceftriaxone
(50mg/kg/dia)

Hemoglobina	13,2 g/dL
Leucócitos	2600/mm ³
Neutrófilos	350/mm ³
Plaquetas	59000/mm ³
Creatinina	1,3mg/dL
AST/ALT	120/98UI/L

D4

PCR	130 mg/L
DDimeros	4760 ng/mL
Albumina	26,9 g/L
Triglicéridos	332 mg/dL
Ferritina	3679 ng/mL





Que se passa com o Bruno?



1- Coagulação intravascular disseminada (CID)

2 - Choque séptico

3 - Síndrome hemofagocítico

4 - Síndrome Dress (ceftriaxone)

5 - Nada, é tudo a fingir



1- Coagulação intravascular disseminada (CID)

2 - Choque séptico

3 - Síndrome hemofagocítico

4 - Síndrome Dress (ceftriaxone)

5 - Nada, é tudo a fingir



SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

- SHF ou linfohistiocitose hemofagocítica caracteriza-se por hiperinflamação sistêmica
- **Primário (genético)** ou **secundário (adquirida)**. Ambos cursam com o mesmo espectro de sintomas não específicos, tornando difícil o diagnóstico precoce e início tratamento
- **CLÍNICA** - Febre alta persistente. Diátese hemorrágica. Hepatoesplenomegalia. Linfadenopatia. Disfunção hepática progressiva com icterícia. Exantema cutânea (eritematosas ou purpúrico).
- Envolvimento neurológico (25-50%), irritabilidade, cefaleias, ataxia, encefalopatia, convulsões e coma
- Disfunção multiorgânica com mortalidade significativa



SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

Necessários 5 em 8 critérios

➔ **Fever**

➔ **Splenomegaly**

➔ **Bicytopenia**

– **Hemoglobin (<9 g/dL)**

– **Platelets ($<100 \times 10^9$ /L)**

– **Neutrophils ($<1 \times 10^9$ /L)**

➔ **Hypertriglyceridemia (fasting, >265 mg/dL)
or hypofibrinogenemia (<150 mg/dL)**

**Hemophagocytosis in spleen, bone marrow,
lymph nodes or liver**

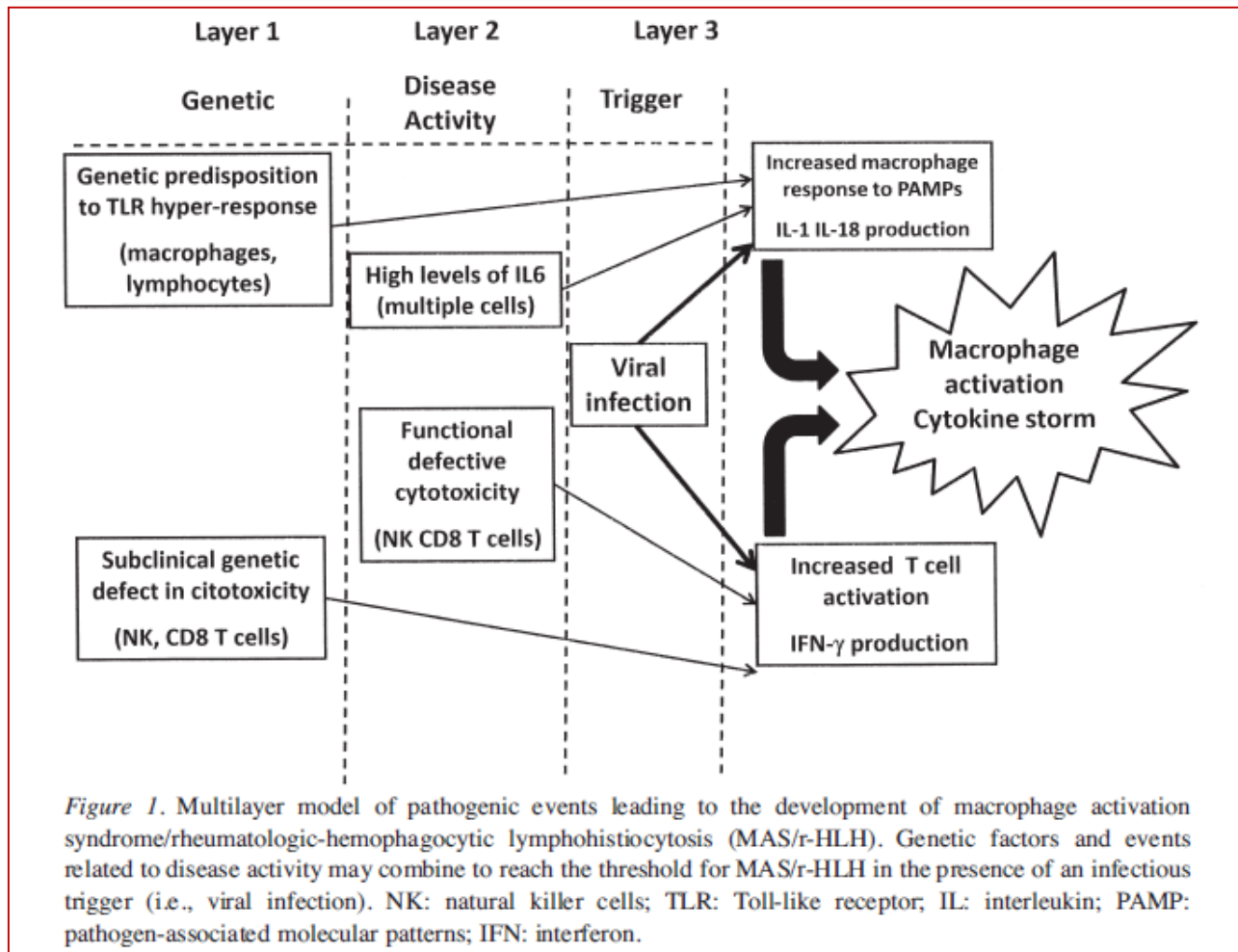
Low or absent NKcell activity

➔ **Ferritin >500 $\mu\text{g/L}$**

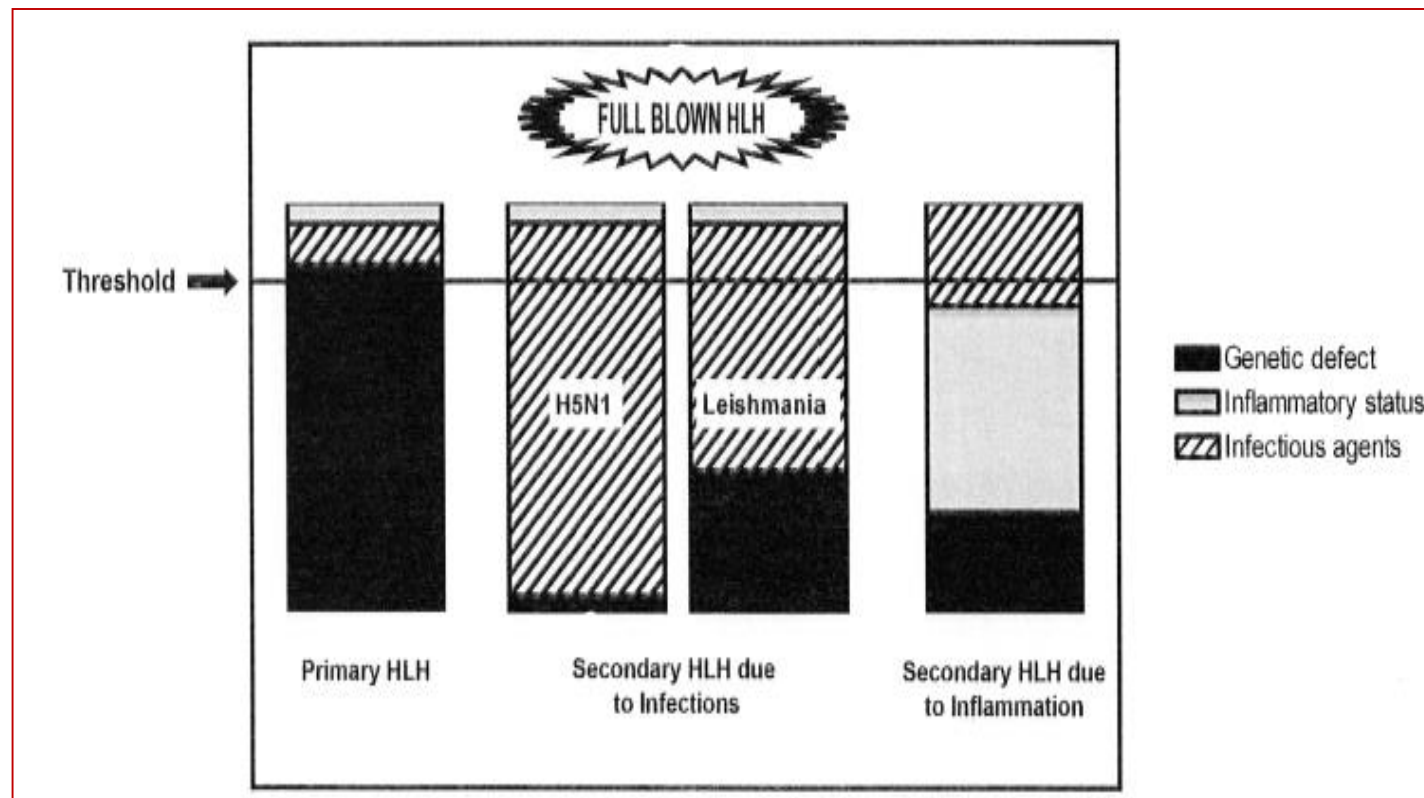
Elevated soluble CD25



SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO



SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO



The Journal of Rheumatology 2013; 40:6; doi:10.3899/jrheum.121233





**Estou impressionada com tanta
sabedoria..**

**Mas não achas que ainda deves
pedir mais um exame?**



1 - CD8 activados

2 - CD25s

3 - Expressão de perforina

4 - Mais nada! Temos o diagnóstico agora queremos é tratar!

5 - Tudo!!! Quanto mais soubermos melhor!!



1 - CD8 activados

2 - CD25s

3 - Expressão de perforina

4 - Mais nada! Temos o diagnóstico agora queremos é tratar!

5 - Tudo!!! Quanto mais soubermos melhor!!



CRITÉRIOS SHF

Fever

Splenomegaly

Bicytopenia

– Hemoglobin (<9 g/dL)

– Platelets ($<100 \times 10^9$ /L)

– Neutrophils ($<1 \times 10^9$ /L)

Hypertriglyceridemia (fasting, >265 mg/dL)
or hypofibrinogenemia (<150 mg/dL)

Hemophagocytosis in spleen, bone marrow,
lymph nodes or liver

Low or absent NK-cell activity

Ferritin >500 μ g/L

ELEVATED SOLUBLE CD25



CD25 solúveis 14638

Dx SHF > 4800 pg/mL





E entretanto o que aconteceu?



FEBRE

SHF

HEPATOMEGALIA

Hemodinamicamente estável

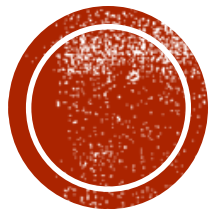
Ceftriaxone

**Agravamento
da dor abdominal
+
Meningismo**

D4

D5





Gonçalo
Estão todos a olhar para ti..
+
Dr^a João ..
+
Direcção da SPP ...
+
Presidentes da SPP ...

Que vais fazer?!!



1 - Repetir avaliação analítica

2 - Punção lombar

3 - Repete Ecografia abdominal

4 - 1 + 3

5 - Todas as anteriores



1 - Repetir avaliação analítica

2 - Punção lombar

3 - Repete Ecografia abdominal

4 - 1 + 3

5 - Todas as anteriores



FEBRE

SHF

HEPATOMEGALIA

Hemodinamicamente estável

Ceftriaxone

**Agravamento
da dor abdominal
+
Meningismo**

Hg	11,8 g/dL
Leucócitos	5380/mm ³
Neutrófilos	4010/mm ³
Plaquetas	52000/mm ³
Creatinina	1,3 mg/dL
AST/ALT	179/137 UI/L
PCR	147,6 mg/L
DDimeros	4201 ng/mL
Triglicéridos	321 mg/dL
Ferritina	3049,3ng/mL

Eco abdominal

Hepatomegalia (19,4cm)

características homogêneas

Esplenomegalia 17cm homogênea

Nefronia à direita e redução da
diferenciação corticomedular

LCR

Células 11/mm³

P 50.8 mg/dL

G 50 mg/dL

Cultura negativa

**Síntese intra-tecal
sem alterações**

RM CE N

Bruno13A

FEBRE “*Sensação de doença*”

SÍNDROME HEMOFAGOCITICO

HEPATOMEGALIA/HEPATITE

EXANTEMA

MENINGITE

NEFRONIA/HEMATURIA

**E os médicos da Estefânia não
fazem nada???**

FEBRE

SHF

Hepatomegalia/Hepatite

Exantema

Meningite

Nefronia/Hematuria

APIREXIA

Exantema em regressão

Sem citopénias

Sem esplenomegalia

D4

D5

Ceftriaxone



Penicilina + Ceftriaxone + Doxiciclina





E agora?



1- Não fazemos nada. “Esperoterapia”. Parece estar a melhorar

2 - Imunoglobulina 2g/kg

3 - Alargamos o espectro dos antibióticos para mais agentes infecciosos

4 - Tratamento de suporte + Dexametasona + UCIP

5 - 2 + 3



1- Não fazemos nada. “Esperoterapia”. Parece estar a melhorar

2 - Imunoglobulina 2g/kg

3 - Alargamos o espectro dos antibióticos para mais agentes infecciosos

4 - Tratamento de suporte + Dexametasona + UCIP

5 - 2 + 3





Está bem...
Mas...

Qual é etiologia do SHF do Bruno?



1 - SHF/Tuberculose

2 - SHF Primária

3 - SHF Idiopática (por outras palavras não descobriram..)

4 - SHF Imune (Síndrome de Activação Macrofágica)

5 – Não estão a dizer tudo... Falta qualquer coisa...



1 - SHF/Tuberculose

2 - SHF Primária

3 - SHF Idiopática (por outras palavras não descobriram..)

4 - SHF Imune (Síndrome de Activação Macrofágica)

5 – Não estão a dizer tudo... Falta qualquer coisa...





Pois não...

**Gonçalo, fizeste a história clínica
como deve ser..?**



Bruno13A

SÍNDROME HEMOFAGOCITICO

HEPATITE + EXANTEMA + MENINGITE

NEFRONIA/HEMATURIA



Reside na cidade do Barreiro em habitação própria

Sem frequência de meio rural contacto com animais

MAS.. estava em Cuba (Alentejo) quando ficou doente!! E o pai dizia que havia ratos por lá...

E então.. ???



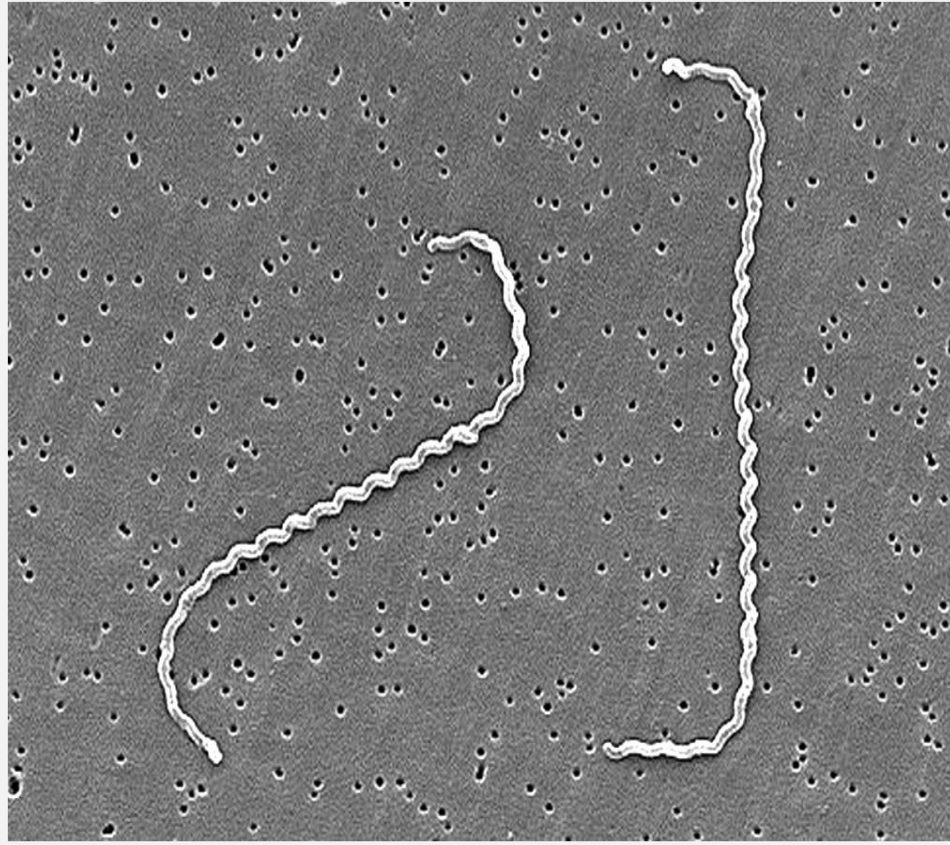
- 1 - Serologia Hantavirus**
- 2 - Rosa Bengala**
- 3 - Gota Espessa Plasmodio**
- 4 - Exame directo e PCR na urina para Leptospira**
- 5 - Ainda me estão a esconder informação (não é justo..)**



- 1 - Serologia Hantavirus**
- 2 - Rosa Bengala**
- 3 - Gota Espessa Plasmodio**
- 4 - Exame directo e PCR na urina para Leptospira**
- 5 - Ainda me estão a esconder informação (não é justo..)**



E o resultado foi..

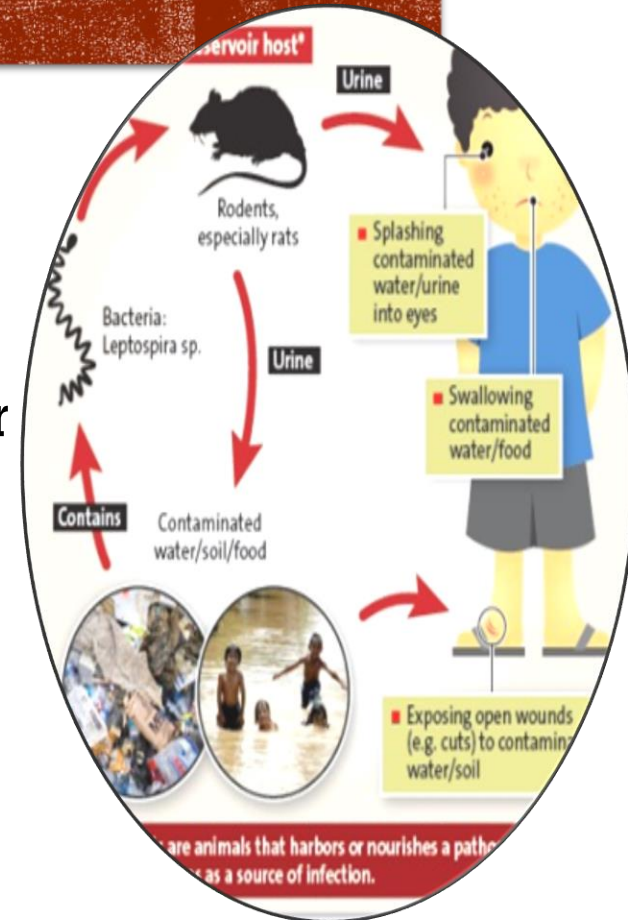


Leptospirose!!



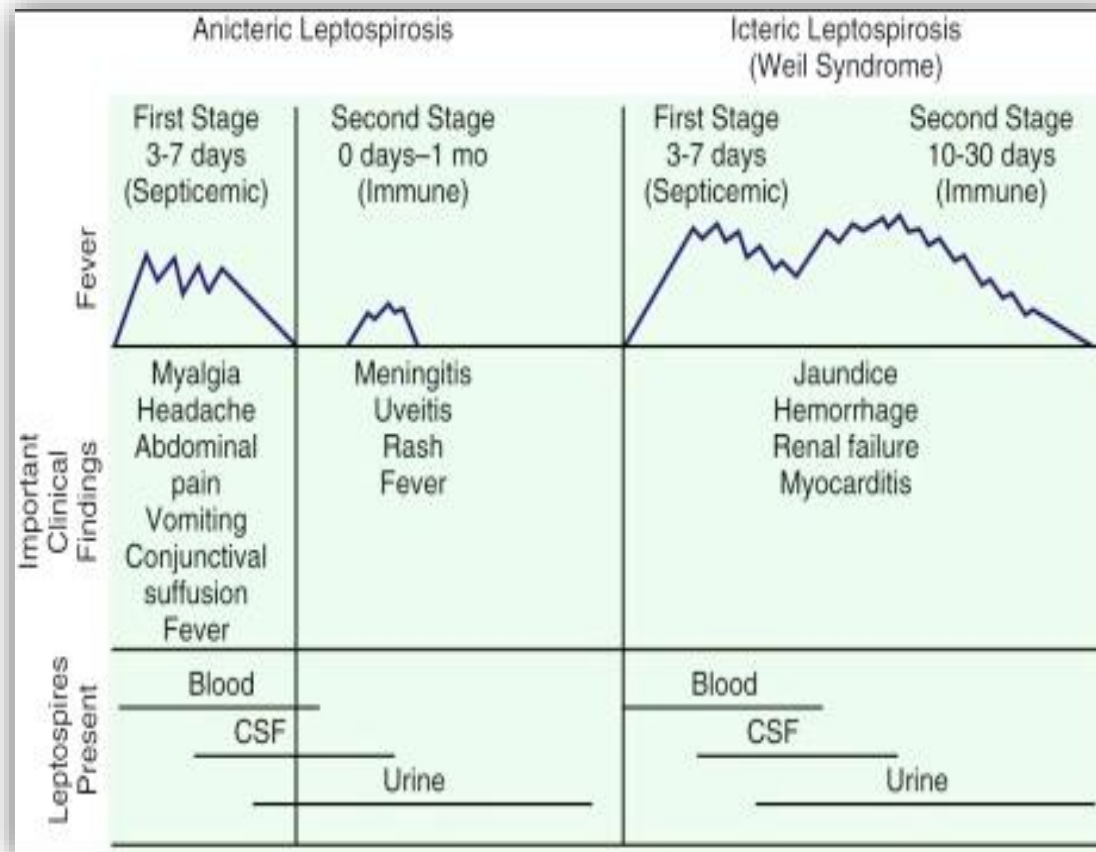
LEPTOSPIROSE

- Espiroquetas Gram negativas. 24 serogrupos/250 serovares
- Infecta 250 espécies - **ratos, toupeiras, gado** (cabras, cabras, ovelhas, cavalos e porcos), **cães domésticos**, que excretam espiroquetas na urina por longos períodos
- Países ocidentais: final Verão/início Outono Trópicos: estação chuvosa (incidência > 10 vezes aos climas temperados)
- OMS 873 mil casos/ano e 40 mil mortes
- Casos humanos - **exposição à água ou ao solo contaminado com urina de rato**
- Contaminação pelas **membranas mucosas** (olhos, nariz e boca), **lesões na pele** ou **ingestão de água contaminada**



LEPTOSPIROSE

**Infecção assintomática (maioria dos casos)
até doença grave com disfunção multiorgânica e morte**





SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

LEPTOSPIROSE

Diagnósticos finais



OBRIGADA

