



Hospital Universitário de Brasília
Residência Médica em Clínica Médica

GABRIELA MENDONÇA VILAR TRINDADE

**Enterocolite hemorrágica por citomegalovírus como causa de febre em doente crítico:
Relato de caso**

Trabalho de Conclusão de Curso
Orientadora: Dra Adriana Gherardi Ponte

Brasília -DF
Fevereiro 2023

GABRIELA MENDONÇA VILAR TRINDADE

Enterocolite hemorrágica por citomegalovírus como causa de febre em doente crítico: Relato de caso

Brasília- DF
2023

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus e Nossa Senhora que sempre me acompanharam durante a minha trajetória. Agradeço infinitamente aos meus pais, Eliana e Alberto que se esforçaram diariamente para me oferecerem a melhor educação possível. Aos meus irmãos, Marina e Matheus que sempre me ajudaram e se dispuseram sempre a estarem presentes nos momentos de distração. Ao meu amado marido, por ter me apoiado todos os dias e se preocupado com qualquer dificuldade que eu estivesse passando. As minhas queridas amigas da diretoria, agradeço infinitamente pelos momentos de alegria. As queridas residentes companheiras de jornada, sentimento de gratidão pelos conhecimentos e vivências compartilhados. Aos meus queridos mestres e mentores, principalmente a minha orientadora Dra Adriana Gherardi, um eterno muito obrigada por toda sabedoria transmitida.

RESUMO

Nós apresentamos um caso de enterocolite hemorrágica por citomegalovírus em um homem adulto criticamente doente, sob ventilação mecânica e drogas vasoativas. O aspecto principal foi a febre, além de marcadores inflamatórios persistentemente elevados, apesar do uso de múltiplos antibióticos de largo espectro e a melhora clínica evidente após a introdução do medicamento viral específico. O paciente apresentava febre e hematoquezia persistentes, mas em um contexto de choque hemorrágico por úlcera esôfago gástrica como a procalcitonina estava elevada e havia necessidade de drogas vasoativas para manutenção da hemodinâmica, não se aventou a etiologia viral. No entanto, há eosinofilia persistente e a ausência de má perfusão tecidual fez com que os antibióticos fossem suspensos, a biópsia retal foi realizada e o diagnóstico então estabelecido. Havia um ciclo de troca de dispositivos e antibióticos sem resultado clínico favorável. Recordamos que nem sempre o complexo processo inflamatório/infeccioso do doente é de causa bacteriana. Propomos repensar reativações virais em contexto de imunossupressão em doentes críticos.

Palavras chave: Citomegalovirus; Paciente crítico;

Abstract

We present a case of hemorrhagic enterocolitis caused by cytomegalovirus in a critically ill adult man, under mechanical ventilation and vasoactive drugs. The main aspect was fever, in addition to persistently elevated inflammatory markers, despite the use of multiple broad-spectrum antibiotics and the evident clinical improvement after the introduction of the specific viral drug. The patient had persistent fever and hematochezia, but in a context of hemorrhagic shock due to gastric esophageal ulcer, as procalcitonin was elevated and there was a need for vasoactive drugs to maintain hemodynamics, the viral etiology was not suggested. However, there is persistent eosinophilia and the absence of poor tissue perfusion led to the withdrawal of antibiotics, a rectal biopsy was performed and the diagnosis was then established. There was a cycle of changing devices and antibiotics with no favorable clinical result. We remind you that the complex inflammatory/infectious process of the patient is not always caused by bacteria. We propose to rethink viral reactivations in the context of immunosuppression in critically ill patients.

Keywords: Cytomegalovirus, critical ill.

Abreviaturas:

CMV- citomegalovírus

UTI- Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

Introdução.....	10
Relato de Caso.....	11
Discussão.....	17
Conclusão.....	19
Referências	
bibliográficas.....	20

INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV), também conhecido como HHV-5, é um herpesvírus humano (HHV) e pertencente à família Herpesviridae. Uma característica peculiar desse vírus é a sua capacidade de latência. O CMV pode infectar a retina, trato gastrointestinal, fígado, pulmões e sistema nervoso.

A manifestação mais comum é a retinite, responsável por 85% de todos os casos de sintomas clínicos do CMV. Doenças gastrintestinais são a segunda mais comum e incluem esofagite, colite, gastrite e hepatite.

O papel do citomegalovírus em contribuir para o desfecho clínico do doente em unidade de terapia intensiva precisa ser mais bem estudado. Tornou-se cada vez mais reconhecido que doenças graves em pacientes tradicionalmente considerados imunocompetentes também podem estar em risco de infecção por CMV. Por exemplo, a sepse como resultado de infecções bacterianas ou fúngicas tem o potencial de promover a liberação de citocinas imunomoduladoras e levar à reativação do CMV.

Apresentamos um caso de um homem que desenvolveu choque hemorrágico, após anticoagulação tripla para tratamento de uma síndrome coronariana aguda, que necessitou de intubação e ventilação mecânica desenvolveu choque séptico por pneumonia associada a ventilação mecânica e infecção de corrente sanguínea. Após tratamento guiados por culturas a febre persistia e havia um ciclo de troca de dispositivos e antibióticos. Surgiram além da febre persistente, diarreia e hematoquezia realizado biópsia e diagnosticado CMV.

O Objetivo da descrição deste caso clínico é a discussão da abordagem da doença por citomegalovírus em doentes críticos internados na unidade de terapia intensiva e que tem sua permanência prolongada por febre prolongada, sintomas gastrintestinais, anemia e sangramento pelo trato gastrointestinal.

Relato de Caso

F.P.C masculino, casado, pai de três filhos. Deu entrada no departamento de emergência no dia 27/09/22 com quadro de dor abdominal em andar superior associada a náuseas e vômitos e intensa adinamia todo o quadro há 24 hs. Há uma observação importante, o início da dor se deu na madrugada do dia anterior despertando o paciente. Não havia febre ou diarreia. Na história pregressa; é um paciente portador de doença renal crônica em esquema de hemodiálise 03 vezes por semana, retinose pigmentar, hipertensão e etilismo crônico. Refere ter faltado a última sessão de hemodiálise e há descrição no prontuário de má adesão ao tratamento dialítico.

O exame físico de admissão revelava: PA: 90/60mmHg | SpO2: 98% AR: MV+, reduzido em bases ACV: RCR em 2T taquicárdico, FC 125, Abd.: RHA+, doloroso a palpação de epigástrio, sem sinais de peritonite. Murphy e Bloomberg negativos Extremidades: bem perfundidas, sem edemas. ECG=15 sem déficits focais ou confusão mental.

Foram realizados exames imediatamente a admissão, que demonstraram:

SANGUE/SÉRICO

DATA	27/09/22	14/10/22	24/10/22
Hemograma			
Hemoglobina	7,1	4,9	7.5
Leucograma	5.290	18.590	30.000
Neutrófilos	S=3.534 B=0	S=16.173 B=744	16.000
Linfócitos	1.143	930	3.300
Eosinófilos	74	0	8.700
Plaquetas	227.000	66.000	348.000
Fígado			
Bilirrubina T/D/I	0.31/0.14/0.17	1,24/0.96/0.28	0.44
ALT/AST	11/05	1804/2695	34/16
GGT/FAL	28/86	320/238	126/212

DATA	27/09/22	14/10/22	24/10/22
Hemograma			
Hemoglobina	7,1	4,9	7.5
Leucograma	5.290	18.590	30.000
Neutrófilos	S=3.534 B=0	S=16.173 B=744	16.000
Linfócitos	1.143	930	3.300
Eosinófilos	74	0	8.700
Plaquetas	227.000	66.000	348.000
Fígado			
Bilirrubina T/D/I	0.31/0.14/0.17	1,24/0.96/0.28	0.44
Lipase	121(8-78 U/L)	-	-
Amilase	255(28-100U/L)	-	-
Procalcitonina	-	69 ng/ml (até0.5)	10.91
PCR	0,59	17.95	19.25
Troponina	0,095> 0,34>0,32	-	-

Interpretação: ECG apresentando alterações da repolarização ventricular em paciente hipertenso com hipertrofia ventricular esquerda.

Ultrassonografia point of CARE: visto que paciente estava sem linhas B nos pulmões e sem derrame pleural. Difícil visualização da cava devido à dor do paciente, porém passível de volume.

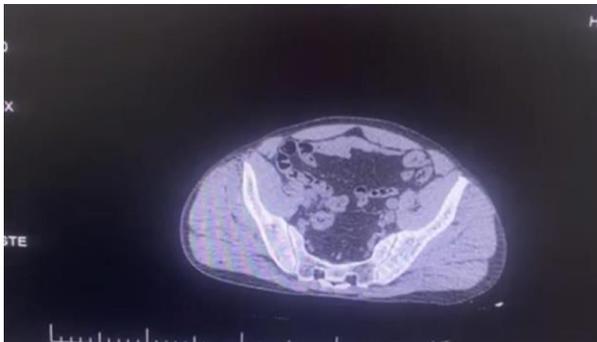
Tomografia de Tórax em 27/09/22:

Laudo:

Acesso venoso central na jugular direita com extremidade interna no átrio direito. Pulmões com arquitetura preservada e atenuação usual. Ausência de alterações pleurais significativas. Ateromatose aórtica. Demais estruturas mediastinais de aspecto anatômico. Redução da altura com acunhamento de T9. Redução dos espaços discais de T7-T10, com sinais de fusão dos corpos vertebrais. Esclerose e irregularidade nos platôs vertebrais de T7, inespecífica, que pode estar relacionada a sequela de espondilodiscite.



Tomografia de Abdome do dia 26/10



Fígado com volume normal e contorno liso. Parênquima hepático com textura homogênea, atenuação usual e realce uniforme. Ausência de ectasia biliar. Vesícula biliar sem alterações. Rins ortotópicos e atroficos. Baço com volume, contorno, atenuação e realce normais. Pâncreas com espessura, contorno, atenuação e realce normais. Glândulas adrenais com espessura, contorno, atenuação e realce normais. Vasos principais com curso e diâmetro normais, sem alterações parietais ou intraluminais. Estruturas pélvicas sem alterações. Divertículos cólicos sem sinais inflamatórios. Ausência de massas, coleções, linfonodomegalia ou ascite. Espondilose bilateral de L4 e anterolistese de L4. Aumento da gordura periretal com espessamento com proliferação do tecido gorduroso adjacente.

Na evolução do quadro clínico foi realizada avaliação cardiológica que interpretou as mensurações de troponina como diagnóstica de Síndrome Coronariana aguda, infarto agudo do miocárdio sem supra do segmento ST, a nossa interpretação quando o paciente foi transferido para a unidade de Terapia intensiva é que foi um equívoco pois não houve o descenso esperado na curva da Troponina, a dor apresentava características tipo C/D.

A equipe do departamento de emergência iniciou então anticoagulação e antiagregação, AAS, enoxaparina e clopidogrel e então o paciente evoluiu com choque hemorrágico tipo IV necessitando de Intubação orotraqueal e Ventilação mecânica. O choque hemorrágico foi desencadeado por volumosa Hemorragia digestiva alta. A imagem endoscópica demonstrou duas úlceras na junção esofagástrica sugerindo; síndrome de Mallory-Weiss.

Paciente provavelmente apresentou broncoaspiração quando evoluiu com rebaixamento do nível de consciência no contexto de choque hemorrágico. Conforme evidencia a tomografia de tórax abaixo:

Tórax 14/10/22



Análise comparativa com o exame prévio supracitado mostra: Surgimento de consolidações nos lobos interiores, com broncogramas aéreos de permeio, maior a direita, com nódulos centrolobulares e opacidades em vidro fosco no lobo inferior direito, e atelectasias laminares adjacentes. Inserção de tubo endotraqueal, normoposicionado. Inserção de sonda transesofágica com extremidade interna no antro gástrico

EDA (05/10/22): Hérnia de hiato por deslizamento. Úlceras esofágicas em saco herniário (Forrest IIa), sugestivas de Mallory-Weiss ou úlceras de Cameron – Realizado terapia endoscópica com injeção de adrenalina conforme descrito acima. Passagem de SNE.

Uma vez transferido para a unidade de Terapia intensiva do Hospital Universitário de Brasília procuramos entender melhor a evolução e os possíveis diagnósticos diferenciais. Admitimos este paciente que se encontrava na seguinte situação:

- 1-Intubação e Ventilação mecânica
- 2-Choque hipovolêmico de origem hemorrágica CLASSE IV.
- 3-Pneumonia Hospitalar.

As primeiras medidas de estabilização clínica foram de ressuscitação volêmica e antibioticoterapia adequada além de analgesia no entanto ficamos intrigados com a causa do choque hemorrágico e acreditamos que a crença em síndrome coronariana aguda, IAM sem supra de ST, foi equivocada e o tratamento instituído levou o paciente a um risco elevado de óbito.

A dor que o paciente teve inicialmente foi interpretada como IAM, mas sabemos que há algumas características que o paciente apresentava que enfraquece enormemente esta hipótese. Vejamos:

1-Dor que era reproduzida ao toque abdominal pelo examinador conforme descrito acima.

2-Equívoco na interpretação da curva de Troponina. A avaliação da dor torácica no pronto socorro é uma das principais atividades dos cardiologistas e emergencistas.

A troponina é um biomarcador de necrose miocárdica amplamente adotado na prática clínica caracterizando-se como uma ferramenta fundamental de diagnóstico e estratificação de risco nas SCA sem Supra de ST. Desde 2007, com as Definições Universais de Infarto do Miocárdio, a troponina convencional tornou-se o biomarcador preconizado para o diagnóstico de IAM utilizando-se o ponto de corte do Percentil 99. A dosagem de troponina ultrasensível, no contexto de baixa probabilidade de síndrome coronariana aguda, aqui me refiro a aguda e não a doença arterial coronariana crônica ou pacientes com alto risco cardiovascular, frequentemente nos deparamos com dosagens de Troponina ultra sensível maiores que o percentil 99 em pacientes com alto risco cardiovascular mas com baixa probabilidade de evento agudo coronariano, demonstrando a redução da especificidade do ensaio e destacando a necessidade de se otimizar raciocínio clínico, anamnese, avaliação pormenorizada do ECG e investigação de Diagnósticos diferenciais, a fim de se evitar os falsos positivos (troponina alterada em paciente sem IAM) especialmente no doente renal crônico.

De fato, este paciente é portador de doença renal crônica, hipertenso e com má adesão ao tratamento, mas o quadro clínico, o exame físico não sugere que a dor seja de origem coronariana além do mais o altíssimo valor preditivo negativo é o que de fato faz a diferença na abordagem da dor torácica no departamento de emergência. Como interpretar a curva de troponina de forma prática?

É necessário curvar a troponina. Uma lesão isquêmica apresentará elevação, pico e redução, ao passo que nas demais causas o valor flutua mais ou menos igual, em platô. A realização dessa curva é uma das ferramentas práticas mais importantes e a melhor evidência atual sugere que variações acima de 20% nos valores são indicativas de IAM.

Mas e nos doentes renais crônicos é diferente?

Já foi observado que para manter a acurácia da troponina na população com $ClCr < 60$ mL/min era necessário se elevar o cut-off do limite superior da normalidade entre 1,9x e 3,4x, a depender do kit usado.

No nosso paciente a dosagem inicial da troponina era de 0.095 (até 0.012) e eleva-se 3,5 x indo para 0.34, no entanto sem queda e fica em um platô de oscilação.

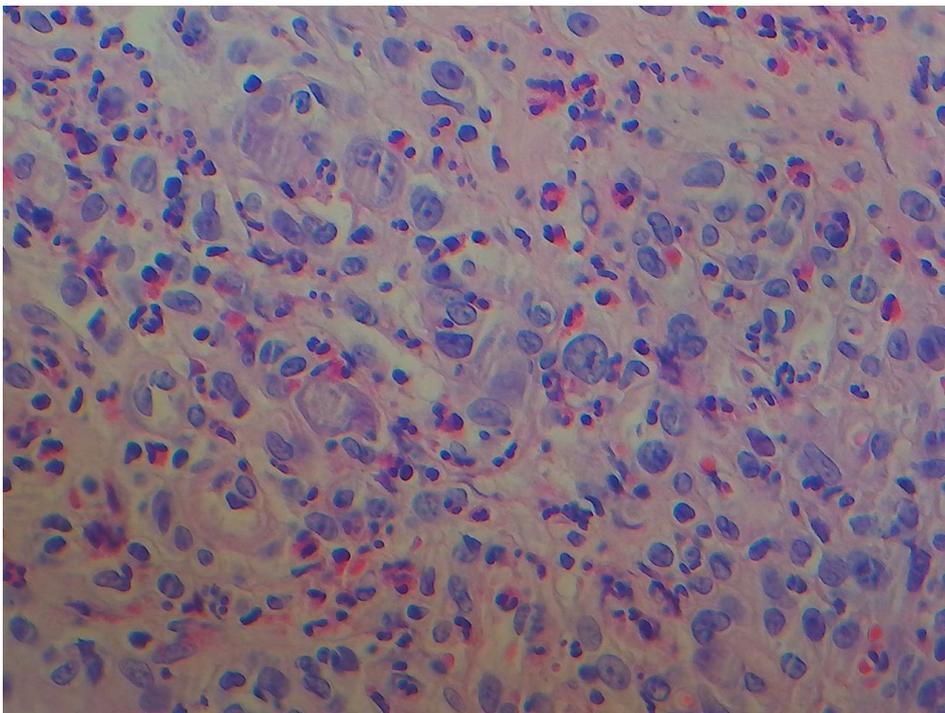
0.095----0.34---0.32----0.119--0.104---0.105--0.128--0.12

Acreditamos que o quadro inicial tenha sido um sangramento por síndrome de Mallory Weiss possivelmente desencadeada por vômitos repetidos após a libação alcoólica.

A pancreatite aguda não é possível afirmar que tenha acontecido, pois, a lipase apesar de elevada, pode acontecer também em outros contextos e a tomografia de abdome, com sensibilidade de 90 %, não apresentou sinais sugestivo.

A partir deste ponto inicia-se uma grande confusão; como o paciente manteve febre apesar do tratamento antibiótico o desmame da ventilação mecânica foi atrasado o que criou um ciclo vicioso de troca de antibióticos e dispositivos.

Neste momento, começamos a aventar a possibilidade de não ser de etiologia bacteriana esta persistência da febre e tentamos encaixar um novo acontecimento clínico: diarreia , hematoquezia e eosinofilia. Havia uma grande preocupação em suspensão de antibiótico pois o mesmo ainda precisava de noradrenalina, mas o raciocínio, esta eosinofilia acentuada enfraquece a diagnóstico de choque séptico bacteriano. Existia um fator que também prejudicava a retirada, o alto valor da procalcitonina e a sugestão da equipe de especialistas que eram contrários a suspensão, mas mesmo assim decidimos por retirar. Tratamos empiricamente verminoses eosinofílicas sem queda na eosinoifilia. Após a suspensão dos antibióticos a eosinofilia não desapareceu diminuindo a chance de farmacodermia, mas o paciente não piorou do ponto de vista hemodinâmico e então a equipe da uti acreditou estar diante do diagnóstico mais acurando, solicitamos biópsia de reto e foi quando o resultado revelou:



Lâmina, biópsia de reto. Material coletado via colonoscopia.

Laudo: A análise microscópica da peça cirúrgica revelou um processo inflamatório agudo associado a atipias em células endoteliais sugestivas de infecção viral por citomegalovírus (CMV).

As imagens de videocolonoscopia demonstrando mucosa do cólon e do reto enantematosa e edemaciada, Diverticulose do cólon. Proctite intensa com úlceras lineares no reto.

O exame de fundo de olho não foi realizado apesar de tentativas pois o paciente apresentava movimentos involuntários conjugados dos olhos, há anos, provavelmente associado a amaurose desde a infância.

PCR no sangue para CMV deu resultado inconclusivo e solicitou nova coleta.

Discussão

O citomegalovírus (CMV) é um importante agente patogênico da família herpes. A infecção é comum, tem taxa de soro prevalência estimada em 65% entre 40 e 49 anos. Depois da infecção primária o CMV estabelece uma longa latência. Em indivíduos imunocompetentes, assintomáticos a disseminação viral pode ser detectada na saliva ou na urina; contudo, respostas imunes do hospedeiro mediadas por células impedem o desenvolvimento da doença manifestada por CMV. Em contraste, a infecção por CMV demonstrou levar a doença em hospedeiros imunocomprometidos, como aqueles com infecção pelo HIV ou receptores de transplante.[1,4]

Tornou-se cada vez mais reconhecido que doenças graves em pacientes tradicionalmente considerados imunocompetentes também podem aumentar o risco de infecção por CMV. Por exemplo, o insulto séptico como resultado de

infecções bacterianas ou fúngicas tem o potencial importante para promover a liberação de citocinas imunomoduladoras e levar à reativação do CMV. Reativação do vírus em latência, em vez da infecção primária, seja o causa de infecção por CMV porque nenhum dos pacientes gravemente doentes soronegativos para CMV desenvolveram infecção por CMV em oposição a 13 a 56% dos pacientes soropositivos.[2]

Estudos têm mostrado uma associação entre a infecção por CMV em pacientes críticos e resultados clínicos desfavoráveis. A infecção ocorre em 0 a 36% dos pacientes gravemente doentes internados em Unidade de terapia intensiva e neste contexto o evento incitante estudado para infecção por CMV é sepse. O risco de infecção por CMV foi cinco vezes maior em doentes críticos.[1]

A transfusão dentro de 24 horas após a admissão foi identificada como um fator de risco para viremia de CMV de alto grau em pacientes criticamente enfermos. Essa associação pode ser explicada pelo potencial de transmissão do CMV por hemoderivados, mas mais provavelmente pelo sistema imunológico efeito imunomodulador da transfusão per se. Estudos de transfusão de sangue alogênico resultou em redução de células T auxiliares, indução de células T supressoras e supressão da atividade das células natural killer.[3]

Recentemente, em um estudo em que pacientes com queimaduras compreendiam um subconjunto de pacientes gravemente enfermos, a viremia usando PCR foi observada em 55% destes.[2]

A infecção por CMV afeta adversamente os desfechos em pacientes criticamente enfermos. Foi evidenciado que a infecção por CMV estava relacionada com ventilação mecânica e tempo de permanência na UTI em pacientes com infecção por CMV.[4,5]

O trato gastrointestinal é o 2º mais comumente acometido, especialmente o cólon, causando uma colite clínica, podendo gerar grave morbimortalidade. Diarreia, dor abdominal e febre são os sintomas mais comuns de apresentação, mais de 50% das vezes com presença de enterorragia associada. Além disso, também foi verificado a presença de proctite, com ulcerações retais. [1,4]

Em uma revisão sistemática que avaliava pacientes imunocompetentes foi verificado que 80% apresentavam alguma comorbidades dentre elas destacam-se doença cardiovascular, Diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal terminal com necessidade de hemodiálise além das doenças inflamatórias intestinais.[4]

A presença de hepatite transinfeciosa foi evidenciada frequentemente

em pacientes com infecção clínica pelo CMV. A elevação de transaminases isoladamente é o achado mais comum.[3]

O diagnóstico da infecção por CMV pode ser dado por PCR no sangue, bem como a sorologia e a carga viral. No entanto, no caso da doença intestinal, o diagnóstico é determinado com isolamento do vírus no tecido, ou na imunohistoquímica a dosagem sérica é frequentemente negativa, a cultura das fezes não tem papel diagnóstico.[5]

O tratamento da doença por CMV é feito com ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e aciclovir. A eficácia foi evidenciada principalmente em pacientes imunocomprometidos. Nos pacientes imunocompetentes a droga mais utilizada é o ganciclovir. [2,3]

Conclusão:

Nosso paciente após a suspensão dos antibióticos e início exclusivo de ganciclovir o paciente conseguiu evoluir de forma consistente para desmame de ventilação mecânica. A infecção pelo CMV está associada com piores desfechos nos pacientes críticos, no entanto não se sabe se existe relação de causalidade. Mais estudos são necessários para identificar subgrupos de pacientes com alto risco de desenvolver infecção por CMV e para determinar o papel dos agentes antivirais em desfechos clinicamente relevantes em pacientes críticos

Referencias Bibliográficas:

- 1- Osawa, R, Singh, N; Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review *Critical Care* 2009, 13:R68 (doi:10.1186/cc7875)
- 2- Cook CH, Martin LC, Yenchar JK, Lahm MC, McGuinness B, Davies EA, Ferguson RM: Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2003,31(7):1923-1929.
- 3- Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, Schmucker P, Hennig H: Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 2008, 36(12):3145-3150.
- 4- Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K: Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001, 29(3):541-547.
- 5- Limaye ; A, Pet al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients *JAMA* (2008)