

SPMI

CASE

REPORTS

SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA
PORTUGUESE SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

PUBLICAÇÃO
TRIMESTRAL
EDIÇÃO ONLINE

VOLUME 2
NÚMERO 3
JUL-SET
2024



SPMI
Sociedade Portuguesa
de Medicina Interna

Registo na Entidade Reguladora para a Comunicação Social (ERC) n° 127924
Registration with the Regulatory Authority for the Media (ERC) n° 127924

A SPMI Case Reports é a revista de Casos Clínicos da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, exclusivamente online e de acesso livre. É uma revista com revisão por pares, indexada no RCAAP e ÍndexRMP

SPMI Case Reports is the journal of Clinical Cases of the Portuguese Society of Internal Medicine, exclusively online and freely accessible. It is a peer-reviewed journal, indexed in the RCAAP and ÍndexRMP



SPMI

CASE

REPORTS

SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA
PORTUGUESE SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Director | Director

Luís Duarte Costa - Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

Editor-Chefe | Editor-in-Chief

Cristina Rosário - Unidade Local de Saúde Matosinhos, Matosinhos, Portugal

Editores Associados | Associated Editors

Filipe Nery - Clínica do Fígado, Gondomar, Portugal; Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal; EpiUnit - Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal; Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional (ITR), Porto, Portugal
Inês Chora - Unidade Local de Saúde Matosinhos, Matosinhos, Portugal

Marco Fernandes - Hospital de Moutier, Moutier, Suíça

Conselho Editorial | Editorial Board

Dominique Valla - Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie, Centre de Recherche sur l'inflammation, Inserm, Paris, France.

Professeur Emérite, Université Paris-Cité

Inês Furtado - Centro Hospitalar Universitário de Santos António, Porto, Portugal

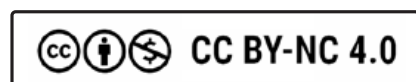
Inês Palma dos Reis - Maternidade Dr. Alfredo da Costa - ULS São José; Coordenadora do Núcleo de Estudos de Medicina Obstétrica da SPMI

João Pedro Ferreira - Cardiovascular Research and Development Center (UnIC@RISE), Department Surgery Physiology, Faculty of Medicine of the University of Porto, Porto, Portugal; Heart Failure Clinic, Internal Medicine Department, Unidade Local de Saúde de Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal; Centre d'Investigations Cliniques Plurithématique 1433, INSERM, Université de Lorraine, F-CRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists), INSERM U1116, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Nancy, France.

Luciana Parente Costa Seguro - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
Mafalda Santos - Unidade Local de Saúde Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

Mara João Lobão - Hospital de Cascais Dr. José de Almeida, Cascais, Portugal

ISSN 2975-822X



Nuno Bernardino Vieira - Unidade Local de Saúde Algarve, Unidade de Portimão, Portimão, Portugal

Ricardo Fernandes - Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho, Gaia, Portugal

Apoio Técnico | Technical Support

ana.silva@spmi.pt

Editora Técnica | Technical Editor

Helena Donato

Consultora de Língua Inglesa | English Language Consultant

Ana Filipa Pires

Paginação | Publishing

Sublinhado - Publicações e Publicidade Unipessoal
geral@sublinhado.com

Rua Prof. Vieira de Almeida, n.º 38 - Loja A - Bloco B - Piso 0
1600-371 LISBOA

Telef.: (351) 21 757 81 35

Mariana Oliveira - mariana.oliveira@sublinhado.com

Propriedade, Edição, Publicidade e Administração Property, Editing, Advertising and Management

Sociedade Portuguesa de Medicina Interna
Rua da Tobis Portuguesa, n.º 8, 2.º sala 7
1750-292 Lisboa

Tel.: 217520570

ana.silva@spmi.pt

Assistentes Editoriais | Editorials Assistants

Ana Silva

Registo | Register

Registo na Entidade Reguladora para a Comunicação Social (ERC)
n.º 127924

Periodicidade | Periodicity

Trimestral (4 números por ano)

Normas de Publicação | Instructions for Authors

<https://casereports.spmi.pt/index.php/cr/about/submissions>



Editorial

Editorial

- 90 **O Papel Fundamental da Comunicação Global na Prática Clínica**
The Essential Role of Global Communication in Clinical Practice
Luciana Costa
- 91 **Psoríase Pustular Generalizada: A Propósito de um Caso Clínico**
Generalized Pustular Psoriasis: A Case Report
Jéssica Abreu, Ana Isabel Oliveira, Sofia Cruz, Gilda Nunes, Paula Maio
- 97 **Pancreatite Aguda Associada a Hipercalcémia como Forma de Apresentação de Hiperparatiroidismo Primário**
Acute Pancreatitis Associated with Hypercalcemia as the Initial Presentation of Primary Hyperparathyroidism
Ana Órfão, Ana Carolina Monteiro, Garcieth Gomes, João Pedro Santos, Miguel Monteiro, Clara Matos
- 103 **Parésia Paraneoplásica do Nervo Abducente como Apresentação Inicial de Cancro Gástrico com Metastização para a Medula Óssea**
Gastric Cancer with Disseminated Bone Marrow Carcinomatosis Initially Presenting with Paraneoplastic Abducens Nerve Palsy
Tatiana Pacheco, Ana Pacheco, Susana Teixeira, Mafalda Ferreira, Lindora Pires
- 109 **Da Hemorragia Pós-Parto ao Hipopituitarismo Adquirido: A Propósito de um Caso Clínico**
From Postpartum Hemorrhage to Acquired Hypopituitarism: Clinical Case
Joana Gomes da Cunha, Carolina Anjo, Gabriel Atanásio, Vera Romão, Marta Gonçalves Ferreira
- 113 ***Citrobacter Braakii*, um Organismo Incomum: Caso Clínico e Revisão de Literatura**
Citrobacter Braakii, an Unusual Organism: Case Report and Literature Review
Alexandra S. Machado, Luís Fernandes, Diana Dias, Heloísa Ribeiro
- 117 **Remoção de Obstáculos: Reabilitação Respiratória de um Doente com DPOC Muito Severa Durante o Internamento**
Removing “Another Brick in the Wall”: Pulmonary Rehabilitation of a Patient with Very Severe COPD during Hospitalization
Bruno Cabrita, Cláudia Santos, Sónia Silva, Eva Gonçalves, Raquel Oliveira
- 122 **Endocardite Fúngica: Um Caso de Sucesso da Terapêutica Médica Isolada**
Fungal Endocarditis: A Successful Case with Medical Therapy Alone
Jéssica Abreu, Daniela Mateus, Ema Leal, Ana Raquel Garrote, Fernando Maltez
- 127 **Entre o Milagre da Vida e a Complexidade da Doença: Embolia Líquido Amniótico**
Between the Miracle of Life and the Complexity of the Disease: Amniotic Fluid Embolism
Juliana Carneiro, Cristina Coxo, Miguel Castelo-Branco
- 129 **Uma Tríade Rara: Síndrome de Plummer Vinson**
A Rare Triad: Plummer Vinson Syndrome
Ana Isabel Oliveira, Carolina Gomes, Bruno Ferreira, Yahia Abuowda
- 131 **Calcifilaxia: Uma Causa Rara de Ulceração dos Membros Inferiores**
Calciphylaxis: A Rare Cause for Lower Extremities Ulceration
João Carvalho, André Resendes Sousa, Maria Eduarda Comenda
- 133 **Tumefacção Cervical Exuberante: Um Caso Raro de Schwannoma Cervical Gigante**
Exuberant Cervical Tumefaction: A Rare Case of a Giant Cervical Schwannoma
Mafalda Leal, Beatriz Sampaio, Inês Urmal, Felisbela Gomes, Sofia Salvo

Imagens em Medicina

Images in Medicine

- 127 **Entre o Milagre da Vida e a Complexidade da Doença: Embolia Líquido Amniótico**
Between the Miracle of Life and the Complexity of the Disease: Amniotic Fluid Embolism
Juliana Carneiro, Cristina Coxo, Miguel Castelo-Branco
- 129 **Uma Tríade Rara: Síndrome de Plummer Vinson**
A Rare Triad: Plummer Vinson Syndrome
Ana Isabel Oliveira, Carolina Gomes, Bruno Ferreira, Yahia Abuowda
- 131 **Calcifilaxia: Uma Causa Rara de Ulceração dos Membros Inferiores**
Calciphylaxis: A Rare Cause for Lower Extremities Ulceration
João Carvalho, André Resendes Sousa, Maria Eduarda Comenda
- 133 **Tumefacção Cervical Exuberante: Um Caso Raro de Schwannoma Cervical Gigante**
Exuberant Cervical Tumefaction: A Rare Case of a Giant Cervical Schwannoma
Mafalda Leal, Beatriz Sampaio, Inês Urmal, Felisbela Gomes, Sofia Salvo

O Papel Fundamental da Comunicação Global na Prática Clínica

The Essential Role of Global Communication in Clinical Practice

Luciana Parente Costa Seguro 

Editora Associada, SPMI Case Reports

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

The importance of global communication among healthcare professionals cannot be overstated, especially in clinical practice and research. Journals of clinical cases serve as vital communication channels, allowing practitioners to discuss challenging cases and share new, unusual information (Pineda-Leguizamo, 2018).¹ This exchange of ideas enhances medical knowledge and improves patient care.

Clinical cases are crucial for documenting rare diseases and providing early insights into evolving illnesses (Ikuta, 2020).² For example, the COVID-19 pandemic highlighted the necessity for global communication. Healthcare professionals from around the world shared insights on treatment protocols, patient management strategies, and effective vaccination campaigns. This real-time exchange of information led to rapid advancements in clinical practices, ultimately saving lives and improving health outcomes.

The current edition of the SPMI Cases Reports reflects the diversity and complexity of medical practice through various case reports and images. Notably, we present a case of fungal endocarditis³ and one of *Citrobacter braakii* infection,⁴ underscoring the importance of recognizing uncommon pathogens and their potential impact on patient management. Additionally, we feature a case of primary hyperparathyroidism presenting as acute pancreatitis associated with hypercalcemia,⁵ and a case of gastric cancer presenting as paraneoplastic abducens nerve palsy.⁶ These cases highlight the need to understand atypical presentations that can lead to significant complications if not promptly identified and treated. We also explore the pulmonary rehabilitation of a patient with very severe COPD during hospitalization,⁷ showcasing the challenges and effectiveness of rehabilitative strategies in improving the quality of life and outcomes for patients with chronic conditions.

These cases - encompassing unusual infections, neoplastic presentations, and rehabilitation challenges - illustrate the diverse issues faced in clinical practice. They reinforce the value of clinical case reports as essential sources of medical knowledge and emphasize the importance of exchanging experiences among healthcare providers (Pineda-Leguizamo, 2018).¹ Each case offers unique lessons and insights that can greatly benefit medical professionals worldwide.

Collaborating with peers from different regions enhances diagnostic accuracy, treatment protocols, and patient care strategies. By fostering open communication channels among healthcare professionals, we can ensure that our collective

knowledge benefits patients globally, ultimately leading to improved health outcomes and a healthier future for all. ■

**This editorial was revised by artificial intelligence to improve the readability and coherence of writing.*

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; sem revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Commissioned; without external peer review.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Publicado / Published: 2024/09/26


REFERENCES

1. Pineda-Leguizamo R, Miranda-Navales G, Villasis-Keever MÁ. La importancia de los reportes de casos clínicos en la investigación. *Rev Alerg Mex.* 2018;65:92-8. doi: 10.29262/ram.v65i1.348.
2. Ikuta I. Level of Evidence during the COVID-19 Pandemic: Making the Case for Case Series and Case Reports. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41:1646. doi: 10.3174/ajnr.A6676.
3. Abreu J, Mateus D, Leal E, Garrotes RA, Maltez F. Endocardite fúngica: um caso de sucesso da terapêutica médica isolada. *Med Interna.* 2024;2:122-26. doi: 10.60591/crspmi.237
4. Machado S A, Fernandes L, Dias D, Ribeiro H. *Citrobacter braakii*, um organismo incomum: caso clínico e revisão de literatura. *Med Interna.* 2024;2:113-16. doi: 10.60591/crspmi.232
5. Órfão A, Monteiro CA, Gomes G, Santos PJ, Monteiro M, Matos C. Pancreatite Aguda Associada A Hipercalcemia Como Forma de Apresentação de Hiperparatiroidismo Primário. *Med Interna.* 2024;2:97-102. doi: 10.60591/crspmi.179
6. Pacheco T, Pacheco A, Teixeira S, Ferreira M, Pires L. Parésia paraneoplásica do nervo abducente como apresentação inicial de cancro gástrico com metastização para a medula óssea. *Med Interna.* 2024;2:103-08. doi: 10.60591/crspmi.185
7. Cabrita B, Santos C, Silva S, Gonçalves E, Oliveira R. Remoção de obstáculos: reabilitação respiratória de um doente com DPOC muito severa durante o internamento. *Med Interna.* 2024;2:117-21. doi: 10.60591/crspmi.235

<https://doi.org/10.60591/crspmi.312>

Psoríase Pustular Generalizada: A Propósito de um Caso Clínico

Generalized Pustular Psoriasis: A Case Report

Jéssica Abreu¹ , Ana Isabel Oliveira¹, Sofia Cruz¹, Gilda Nunes¹, Paula Maio²

Resumo:

A psoríase pustular generalizada (PPG), ou de Von Zumbush, é uma variante rara e potencialmente fatal da psoríase. Caracteriza-se por um exantema generalizado com múltiplas lesões pustulosas, estéreis, que levam a descolamento cutâneo. Os fatores desencadeantes mais frequentes incluem infecções, alterações eletrolíticas e fármacos, inclusive o desmame inadequado de corticoterapia. O diagnóstico definitivo é histológico onde se observam pústulas organizadas de Kogoj. A suspensão do fator agressor deve ser imediata. Os retinoides, a ciclosporina e o metotrexato têm sido utilizados como terapêutica de primeira linha.

Apresentamos o caso de uma mulher com diagnóstico prévio de psoríase que apresentou um exantema pustular generalizado após realização de corticoterapia. Realizou biópsia cutânea, confirmando-se o diagnóstico de PPG e realizou acitretina com melhoria clínica.

Este caso particulariza um subtipo raro da psoríase e alerta para o risco da utilização indiscriminada de corticoterapia, potencialmente responsável pela agudização de patologias pré-existentes.

Palavras-chave: Acitretina; Psoríase/tratamento farmacológico.

Abstract:

Generalized pustular psoriasis (GPP), or Von Zumbush psoriasis, is a rare and potentially fatal variant of psoriasis. It is characterized by a generalized exanthema with multiple pustular lesions resembling pus but sterile, with posterior skin detachment. Frequent triggering factors may include infection, electrolyte changes, or drugs, including inadequate weaning from corticosteroids. The diagnosis relies on histopathologic features such as organized pustules, called spongiform pustules of Kogoj. There should be immediate discontinuation of the offending factor. Treatment with retinoids, cyclosporine and methotrexate have been used as first-line therapies.

We report the case of a woman who presented with generalized pustular exanthema after corticosteroids. A skin biopsy was performed and established the diagnosis of GPP. The patient underwent therapy with acitretin, with clinical improvement.

This case highlights a rare subtype of psoriasis and alerts to the risk of indiscriminate use of corticotherapy, that can potentially exacerbate pre-existing conditions.

Keywords: Acitretin; Psoriasis/drug therapy.

Learning points

1. Generalized pustular psoriasis (GPP) is characterized by a generalized distribution of pustular lesions. It is a rare and serious condition that can complicate the clinical picture of psoriatic patients.
2. Common triggers for GPP include infections, metabolic disturbances, and certain medications, particularly the abrupt cessation of corticosteroids.
3. Diagnosis is primarily clinical and often supported by histopathological findings, such as the presence of Kogoj's spongiform pustules.
4. Early identification of PPG is critical to initiate appropriate treatment and reduce morbidity. The use of systemic corticosteroids is contraindicated during acute PPG episodes due to the risk of exacerbation.
5. The extensive involvement of the skin in PPG can lead to severe complications, including multiorgan dysfunction. Timely recognition and intervention can mitigate these risks.

Introdução

A psoríase é uma doença crónica, inflamatória, autoimune, incidente em cerca de 3% da população mundial,¹ que se pode apresentar por diversos fenótipos, nomeadamente, por lesões pustulosas, identificando-se como psoríase pustular. Na presença da extensão difusa destas lesões, denomina-se como psoríase pustular generalizada (PPG) ou de Von Zumbusch.

Ocorre, maioritariamente, em doentes com psoríase (25%-60%).² A sua prevalência não é conhecida, contudo, estudos epidemiológicos realizados em França e Japão estimam-na em 1,46 e 7,46 por milhão de indivíduos, respetivamente.³

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital de Vila Franca de Xira, Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo, Vila Franca de Xira, Portugal

²Serviço de Dermatologia, Hospital de Vila Franca de Xira, Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo, Vila Franca de Xira, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.174>

Os fatores desencadeantes incluem infecções, distúrbios do cálcio ou iatrogenia medicamentosa (lítio, salicilatos, clo-roquina, beta-bloqueantes, indometacina, ou desmame ina-dequado de corticoterapia).²⁻⁴

O diagnóstico é clínico e fundamentado por alterações histopatológicas, nomeadamente pela presença de pústulas espongiiformes de Kogoj.²⁻⁴

A elevada mortalidade decorre da extensão do envolvi-mento dermatológico, pelo que a identificação precoce do fator predisponente é de extrema relevância, assim como do início de terapêutica adequada, como de retinoides orais.

Caso Clínico

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 83 anos, institucionalizada, com história médica de psoríase *vulgaris* (sem terapêutica imunossupressora habitual), diabetes *me-llitus* tipo 2 com complicações microvasculares (nefropatia e neuropatia) sob metformina + vildagliptina, hipertensão arterial essencial controlada com telmisartan + hidroclorotiazida, disli-pidemia medicada com sinvastatina e síndrome de apneia obs-trutiva do sono.

Recorreu ao serviço de urgência por eritema generalizado (cerca de 80% do tegumento) associado a prurido e descama-ção residual centrífuga, com 8 horas de evolução. Não apresen-tava descolamento, sinal de Asboe-Hansen ou envolvimento das mucosas (Fig. 1). Soube-se que realizou prednisolona um mês prévio à admissão hospitalar, contudo desconhecendo-se o motivo, duração ou ritmo de suspensão desta terapêutica.

Apresentava-se hemodinamicamente estável e analítica-mente com leucocitose e neutrofilia ($15600 \times 10^9/L$, proteína C reativa 14 mg/dL). Admitindo-se um eritema psoriático em agravamento versus toxidermia medicamentosa, ficou interna-mente para terapêutica de suporte e para controlo séptico.

Durante o internamento observou-se agravamento clínico após 72 horas, com aparecimento de múltiplas pústulas, al-gumas destas coalescendo em toalha nos membros superio-res (poupando a região palmar), membros inferiores, dorso e tronco. Nesta altura apresentou descolamento cutâneo com uma área de superfície corporal de cerca de 30% (Fig. 2).

Realizou biópsia cutânea que revelou aspetos morfoló-gicos consistentes com diagnóstico de psoríase pustular (Fig. 3). A imunofluorescência revelou presença de depó-sitos de C3 granulares e descontínuos na junção dermoepi-dérmica; não foram documentadas na epiderme ou na junção dermoepidérmica, imunoglobulinas A, G ou M.

Iniciou tratamento com acitretina 25 mg 12/12 horas, ob-servando-se a evolução favorável e gradual das lesões cutâ-neas com diminuição do eritema e resolução das lesões, com pele progressivamente mais descamativa e xerótica (Fig. 4).

A doente teve alta encaminhada para a consulta de der-matologia, onde apresentava boa evolução das lesões sob tratamento com acitretina. Decidiu-se manter esta terapêu-tica até que as lesões estejam completamente resolvidas, momento no qual será necessário proceder com uma redu-ção gradual para prevenir recorrências. Desde este evento, ficou contraindicada de realizar corticoterapia.

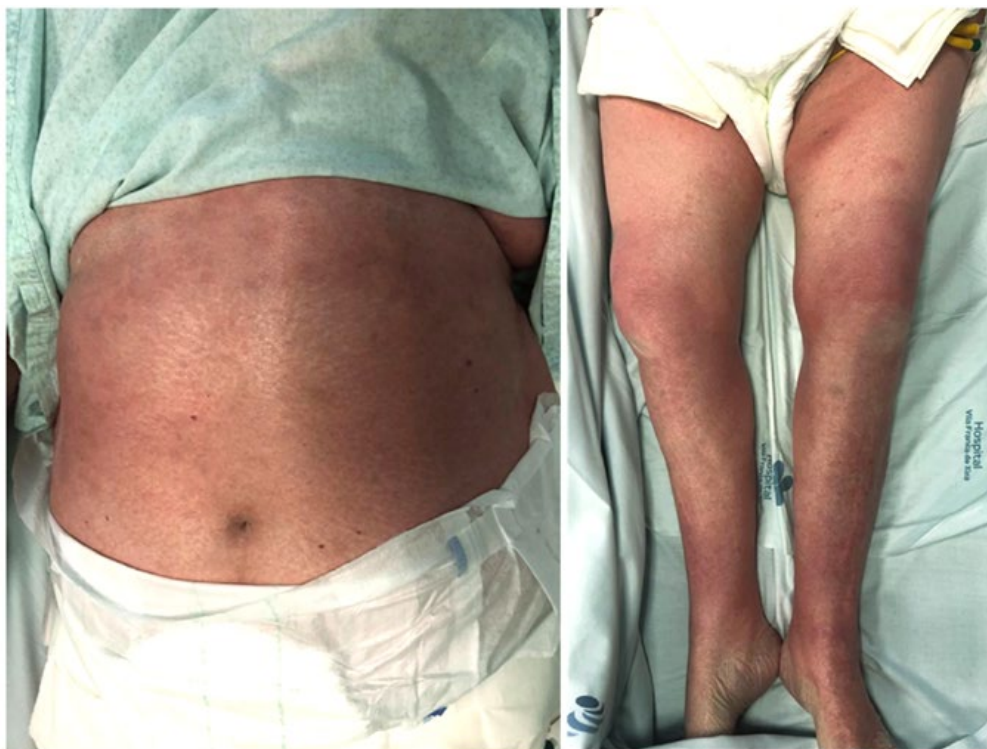


Figura 1: Exantema eritrodérmico à admissão hospitalar no tronco (à esquerda) e membros inferiores (direita).



Figura 2: Descolamento evidente no dorso e nádegas, e lesões pustulosas nos membros inferiores.

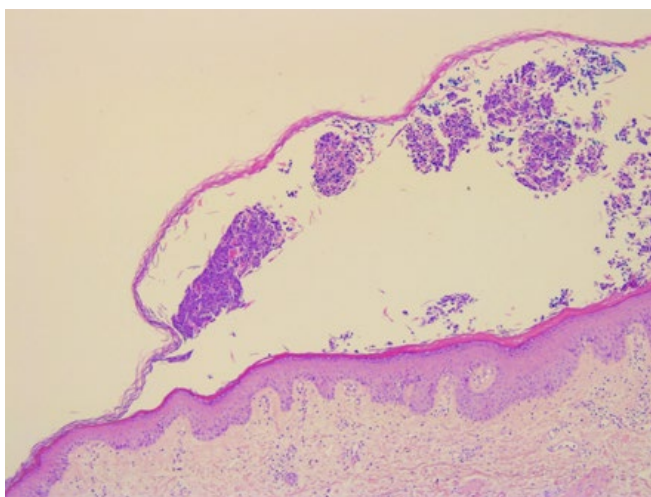


Figura 3: Pústula subcórnea com detritos celulares e numerosos polimorfonucleares neutrófilos.

Discussão

A apresentação da psoríase na forma pustular generalizada é incomum, ainda que não esteja universalmente definido a sua prevalência. Esta é caracterizada por episódios agudos, recorrentes, de um exantema difuso constituído por múltiplas lesões pustulosas, não foliculares, estéreis, que convergem assemelhando-se a pús.

No caso descrito, observou-se um exantema, com extensão inicial importante, de características eritematosas e descamativas, que constituiu urgência e necessidade de internamento. Nesta altura, a suspeita clínica era de uma agudização psoriática traduzindo-se no subtipo eritrodérmico. Contudo, o surgimento de múltiplas lesões pustulosas e confluentes veio questionar a hipótese prévia, levando à realização de estudo histológico, onde se comprovou a presença de psoríase pustular generalizada.

A doente apresentou um componente de edema intersticial assim como elevação de parâmetros de fase aguda relacionado com o grau de inflamação e envolvimento sistémico, ainda que, sem outras complicações (hipovolemia, hipoalbuminemia, elevação das enzimas hepáticas ou de bilirrubina) que, quando presentes, agravam o prognóstico.³ Também podem estar presentes outros sintomas como febre, prostração e/ou mal-estar geral.

Os fatores desencadeantes mais frequentes são as infeções do trato respiratório, contudo a iatrogenia medicamentosa deve ser considerada, nomeadamente pelo desmame inadequado de corticoterapia.²⁻⁴

A PPG constitui uma reação cutânea grave e emergente pelo seu extenso atingimento cutâneo acarretando uma elevada morbimortalidade. O grau de disrupção da função de barreira, de desregulação hidroeletrólítica e dos mecanismos de termorregulação, viabiliza a invasão de microrganismos



Figura 4: Exantema em resolução, com áreas de descamação.

patogênicos permitindo evoluir para disfunção multiorgânica.

A identificação precoce desta entidade através da suspeita clínica e da realização de biópsia cutânea permite iniciar terapêutica adequada e suspender, de imediato, os fármacos potencialmente nocivos. A presença de pústulas no estrato córneo (acumulação neutrofílica organizada) alternadas com queratinócitos - pústulas espongiiformes de Kogoj²⁻⁴ - estabelece o diagnóstico definitivo e deve ser realizada, idealmente, antes do início de terapêutica imunomoduladora.

Os critérios de gravidade de recomendações japonesas,⁸ demonstrados na tabela abaixo, têm em consideração a extensão de eritema, a presença de pústulas, o grau de edema,

e a presença de sintomas sistêmicos. Considera-se este um caso com gravidade moderada (score de 9).

O tratamento da PPG consiste na suspensão/controlo do fator predisponente e terapêutica imunomoduladora. Sabe-se que a terapêutica sistêmica com corticóides é um frequente precipitante de crises psoriáticas, pelo que esta classe farmacológica é contraindicada para o tratamento no episódio agudo. Neste caso, os autores atribuíram a realização de corticoterapia como fator desencadeante da PPG.

Os retinoides têm sido largamente utilizados nos exantemas psoriáticos com acentuada utilização da acitretina em alta dose pois permite modular a proliferação e a diferenciação celular,

Tabela 1: Critérios de gravidade para a psoríase pustular generalizada (adaptada das *guidelines* japonesas⁸).

A. Avaliação da pele (eritema, pústulas, edema [0–9])				
B. Sintomas sistêmicos e alterações laboratoriais: febre, leucograma, PCR, albuminemia (0–8)				
Classificação	Ligeira	Moderada	Grave	
(Score)	(0–6)	(7–10)	(11–17)	
A. Avaliação da pele (0–9)				
	Grave	Moderada	Ligeira	Nenhum
Área de eritema †	3	2	1	0
Área de eritema com pústulas ‡	3	2	1	0
Área de edema ‡	3	2	1	0
B. Sintomas sistêmicos e alterações laboratoriais (0–8)				
Score	2	1	0	
Febre (°C)	≥ 38,5	37 – 38,5	<37	
Leucócitos (/mL)	≥15 000	10 000- 15 000	< 10 000	
PCR (mg/dL)	≥7,0	0,3 – 7,0	< 0,3	
Albuminemia (g/dL)	<3,0	3,0 -3,8	≥3,8	

†Percentagem (%) de área corporal (grave, ≥75%; moderada, <75% e ≥25%; ligeiro <25%).

‡Percentagem (%) de área corporal (grave, ≥50%; moderada, <50% e ≥10%; ligeiro <10%). PCR, proteína C reativa.

induzir a apoptose e produzir efeitos anti-inflamatórios.^{4,6,7} Contudo a teratogenicidade é o seu efeito adverso mais comum e deverá ser contornado com uma contraceção adequada ou optar por outro fármaco como o metotrexato ou a ciclosporina.

Neste caso, a acitretina foi o fármaco eleito.

A evolução favorável das lesões com acitretina permitiu manter o seguimento desta doente em ambulatório com terapêutica de manutenção e sob risco de recorrência após a suspensão da mesma, optando-se pela sua realização *ad eternum*.

Conclusão

A psoríase pustular generalizada permanece um desafio pela sua raridade e pelo seu tratamento, que ainda possuem pouca evidência científica. Entretanto, avanços promissores têm sido alcançados com o crescente entendimento da imunopatogenia desta doença. Outras preocupações assentam na influência de outros fármacos em desencadear episódios agudos, com particular atenção à utilização inadequada de corticoterapia, como foi evidente neste caso.

Este caso ilustra uma apresentação atípica da psoríase pustular generalizada, inicialmente sugerindo um fenótipo eritrodérmico. Por este motivo, é crucial a realização de biópsia cutânea para estabelecimento do diagnóstico definitivo e distinção entre outras entidades cuja corticoterapia não é contraindicada. ■

Agradecimentos

Ao nosso colega Bruno Ferreira que também se mostrou presente para a orientação na redação do artigo.

Declaração de Contribuição

JA – Acompanhamento do caso, investigação e redação do artigo

AIO, SC – Investigação e redação do artigo.

GN – Tutela, acompanhamento do caso e orientação na redação do artigo.

PM – Consultadoria da especialidade

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

JA - Case follow-up, research and article writing.

AIO, SC - Research and article writing.

GN - Supervision, monitoring of the case and guidance in writing the article.

PM - Specialized consultancy.

All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

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.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.
Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Jéssica Abreu - jessicaaraciabreu@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Hospital de Vila Franca de Xira, Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo, Vila Franca de Xira, Portugal
Estrada Carlos Lima Costa, nº 2, Povos, 2600-009
Vila Franca de Xira

Recebido / Received: 2023/12/29

Aceite / Accepted: 2024/05/23

Publicado online / Published online: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

1. Habashy J, Robles DT. Psoriasis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. In: Medscape (2022). [consultado 2023 Jun]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com>
2. Romiti R, Hirayama ALDS, Arnone M, Magalhães RF. Generalized pustular psoriasis (Von Zumbusch). *An Bras Dermatol.* 2022;97:63-74. doi: 10.1016/j.abd.2021.05.011.
3. Feldman SR. Pustular psoriasis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. Uptodate [consultado 2023 Jun]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pustular-psoriasis-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
4. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1645-51. doi: 10.1111/jdv.14949.
5. Griffiths CE, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JN. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397: 1301-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
6. Kearns DG, Chat VS, Zang PD, Han G, Wu JJ. Review of treatments for generalized pustular psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2021;32:492-4. doi: 10.1080/09546634.2019.1682502
7. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic non-biologic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:1445-86. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.044. E
8. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol.* 2018;45:1235-70. doi: 10.1111/1346-8138.14523.

Pancreatite Aguda Associada a Hipercalcemia como Forma de Apresentação de Hiperparatiroidismo Primário

Acute Pancreatitis Associated with Hypercalcemia as the Initial Presentation of Primary Hyperparathyroidism

Ana Órfão¹ , Ana Carolina Monteiro¹ , Garcieth Gomes¹ , João Pedro Santos² , Miguel Monteiro¹ , Clara Matos¹ 

Resumo:

A hipercalcemia secundária ao hiperparatiroidismo primário é uma causa rara de pancreatite aguda.

Apresentamos o caso de uma mulher de 81 anos que foi internada por pancreatite aguda, na ausência dos fatores de risco mais comuns. Como o cálcio total estava ligeiramente aumentado, sendo esperada hipocalcemia na pancreatite aguda, foi colocada a hipótese de hiperparatiroidismo primário. O fósforo sérico baixo e a paratormona elevada também foram consistentes com esta suspeita, tendo o diagnóstico sido confirmado pela cintigrafia das paratiróides, que mostrou tecido paratiroideu hiperfuncionante no polo inferior direito da tiróide.

A doente teve alta hospitalar, aguardando realizar ecografia renal e osteodensitometria para avaliação da presença de nefrolitíase e osteoporose, respetivamente, e da indicação para paratiroidectomia.

Este caso destaca a importância da identificação precoce do hiperparatiroidismo primário como possível causa de pancreatite, para iniciar prontamente a intervenção adequada, prevenindo novos episódios de pancreatite e diminuindo a probabilidade de complicações do hiperparatiroidismo primário.

Palavras-chave: Hipercalcemia; Hiperparatiroidismo Primário/complicações; Pancreatite/etiologia.

Abstract:

Hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism is a rare cause of acute pancreatitis.

We present the case of an 81-year-old woman, who was admitted for acute pancreatitis, in the absence of the most common risk factors. Since the total calcium was slightly increased, and hypocalcemia is expected in acute pancreatitis, the hypothesis of primary hyperparathyroidism was

suspected. Low serum phosphorus and elevated parathyroid hormone were also consistent with primary hyperparathyroidism, and the diagnosis was confirmed with parathyroid scintigraphy showing hyperfunctioning parathyroid tissue in the lower right thyroid pole. The patient was discharged awaiting to perform renal ultrasound and osteodensitometry to assess the presence of nephrolithiasis and osteoporosis, respectively, to evaluate the indication for parathyroidectomy.

This case highlights the importance of early identification of primary hyperparathyroidism as a possible cause of pancreatitis to promptly start the proper intervention, preventing further episodes of pancreatitis and decreasing the likelihood of complications of primary hyperparathyroidism.

Keywords: Hypercalcemia; Hyperparathyroidism, Primary/complications; Pancreatitis/etiology.

Learning points

1. Acute pancreatitis can have various underlying causes, and primary hyperparathyroidism (PHPT) should be considered, especially in patients presenting with hypercalcemia, even when common risk factors like alcohol use and gallstones are absent.
2. Monitoring serum calcium levels is crucial in cases of acute pancreatitis, as hypocalcemia is typically expected. An elevated calcium level can signal underlying conditions such as PHPT.
3. Early identification and treatment of PHPT can prevent further episodes of pancreatitis and reduce the risk of complications associated with the disorder.

Introduction

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a metabolic bone disorder characterized by the excessive secretion of parathyroid hormone (PTH) due to the hyperactivity of the parathyroid gland. Postmenopausal women aged over 50 years exhibit an increased likelihood of developing PHPT.¹

The predominant etiology of PHPT is the presence of parathyroid gland adenomas, accounting for 80% to 85% of the

¹Serviço de Medicina 3, Unidade Local de Saúde Amadora/Sinta, Amadora, Portugal

²Intensive Care Medicine, Unidade Local de Saúde Amadora/Sinta, Amadora, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.179>

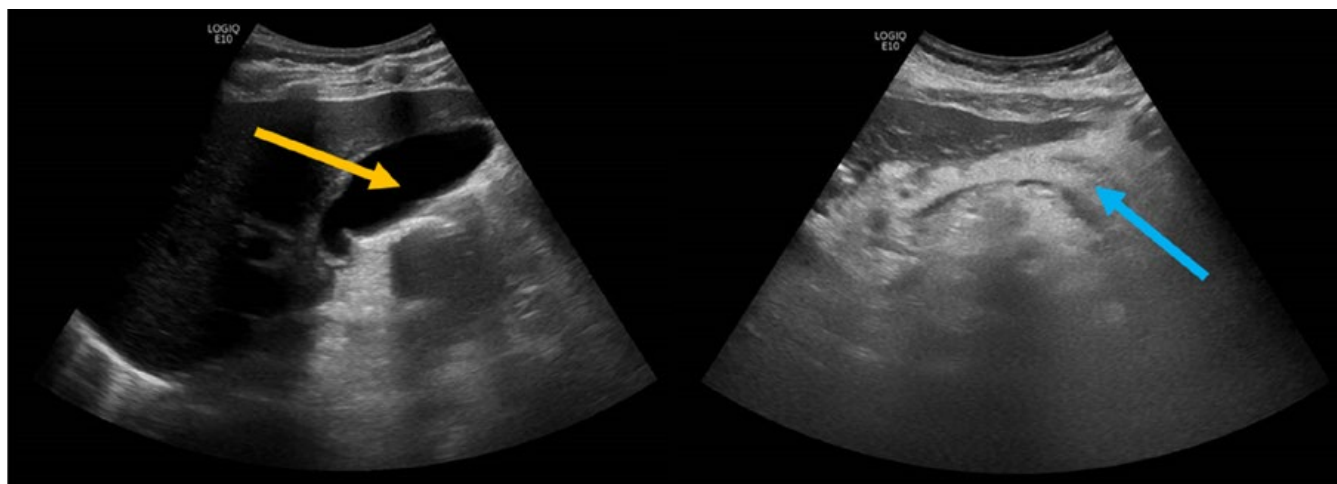


Figure 1: Abdominal ultrasonography excluded cholelithiasis (yellow arrow) and revealed a globular pancreas (blue arrow), with no dilation of the main pancreatic duct in the segments visualized (cephalic portion and body), suggesting acute acalculous pancreatitis.

Assuming acute acalculous pancreatitis, with a BISAP score of 2 (blood urea >25 mg/dL and age >60 years), the patient was admitted for in-hospital treatment in an Intermediate Care Unit and started aggressive intravenous fluid therapy, analgesics and antiemetics. After pain and vomiting control, oral nutrition was started, about 24 hours after admission, with a low-fiber and low-fat diet. Two days after admission, the RANSON score was 3 (age >55 years, glucose >200 mg/dL, and hematocrit drop >10% from admission), inflammatory parameters were increasing, and the patient was febrile. Abdominal and pelvic computed tomography (CT) with intravenous (IV) contrast (Fig. 2) excluded cholelithiasis, as well as complications of pancreatitis, such as necrosis. No dilation of the main pancreatic duct was observed. Additionally, it evidenced mild bilateral pleural effusion in both lung bases, as well as moderate ascites, an enlargement of the cephalic portion of the pancreas, and moderate densification of peripancreatic fat.

cases. Less common causes include parathyroid hyperplasia, carcinoma, multiple endocrine neoplasia type 1 and 2A, as well as parathyroid cysts.²

The pancreas can be affected by hypercalcemia secondary to PHPT, leading to acute, subacute, or chronic pancreatitis.³ The recognition of PHPT is frequently missed or delayed since the symptoms are non-specific, and serum calcium is not frequently measured in cases of acute pancreatitis.¹

Case Report

We present the case of an 81-year-old woman, with a previous history of arterial hypertension (medicated with azilsartan 80 mg once daily, lercanidipine 20 mg once daily, and bisoprolol 5 mg once daily), type 2 diabetes *mellitus* with stage 3 chronic kidney disease (medicated with dapagliflozin 10 mg once daily, and insulin glargine), and atrial fibrillation (anticoagulated with rivaroxaban 15 mg).

The patient was admitted to the emergency department with complaints of incoercible vomiting lasting 12 hours, associated with epigastric pain radiating to the back.

The patient had no history of alcohol intake, medication or drug abuse, and no personal or family history of hyperlipidemia or pancreatitis. She also denied any new medications that could possibly cause acute pancreatitis, as well as any history of nephrolithiasis, neuropsychiatric symptoms or muscle weakness.

On admission, the patient was conscious, with a blood pressure of 121/76 mmHg, pulse rate of 89 beats per

minute, and afebrile. She had epigastric tenderness, without rigidity or guarding, and the remaining physical examination was normal.

Blood investigation (Table 1) revealed leukocytosis with neutrophilia, normal C-reactive protein (CRP), a significantly increased amylase, increased blood urea with creatinine similar to the basal level, and normal liver tests.

Abdominal ultrasonography (Fig. 1) excluded cholelithiasis and revealed a globular pancreas, with no dilation of the main pancreatic duct, suggesting acute acalculous pancreatitis. In addition, a thin film of peripancreatic and subhepatic pure fluid was identified, as well as slight parietal edema in the topography of the duodenal arch, in contiguity with the inflammatory process.

Although initially attributed to the systemic inflammatory phase in acute pancreatitis, in light of persistent fever at day 5 of illness, associated with increasing CRP (31.6 mg/dL) and procalcitonin (0.38 ng/mL), the diagnosis of intra-abdominal infection was presumed, and the patient was treated empirically with piperacillin-tazobactam for seven days. Blood cultures were negative. By the end of treatment, the patient showed improvement in clinical and biochemical parameters (resolution of fever and decrease of CRP), allowing the reduction of intravenous fluids, with concomitant improvement of pleural effusion.

Following the exclusion of the two most common causes of acute pancreatitis (alcohol and gallstones), further investigation was made to look for the etiology of acute pancreatitis,

Table 1: Laboratory investigation.

Parameter (unit)	Admission	48 hours after admission	Complementary investigation	Normal Range
Hemoglobin (g/dL)	13.0	10.2	-	12.0 - 15.0
Hematocrit (%)	39.6	32.0	-	36.0 - 46.0
Leukocytes (x 10 ⁹ /L)	15.9	16.3	-	4.0 - 10.0
Platelets (x 10 ⁹ /L)	249	163	-	150 - 410
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	-	104	-	< 20
Total calcium (mg/dL)	10.4	10.3	-	8.8 - 10.2
Albumin (g/dL)	3.59	2.77	-	3.97 - 4.94
Corrected calcium (mg/dL)	10.7	11.3	-	8.8 - 10.2
Inorganic phosphorus (mg/dL)	1.9	2.1	-	2.5 - 4.5
AST (U/L)	25	-	-	< 32
ALT (U/L)	30	-	-	< 33
ALP (U/L)	87.28	-	-	35.00 - 105.00
GGT (U/L)	15	-	-	< 40
LDH (U/L)	174	-	-	135 - 214
Total bilirubin (mg/dL)	0.65	-	-	≤ 1.20
Creatinine (mg/dL)	1.67	0.90	-	0.50 - 0.90
Urea (mg/dL)	137.5	41.5	-	< 50.0
Glucose (mg/dL)	185	-	-	74 - 109
Amylase (U/L)	>75000	-	-	28.0 - 100.0
Triglycerides (mg/dL)	141	-	-	< 150
CRP (mg/dL)	0.57	23.44	-	< 0.50
TSH (mUI/L)	-	-	1.48	0.270 - 4.200
iPTH (pg/mL)	-	-	140.0	15.0 - 65.0
25-hydroxy vitamin D (ng/mL)	-	-	10.60	Severe deficit <10; Moderate deficit 10-29; Recommended values 30-100; Toxic values >150
24-hour urine calcium (mg/24h)	-	-	58.80	100.00 - 300.00
Urinary creatinine, occasional measurement (mg/dL)	-	-	92	28 - 217
Complement C4 (mg/dL)	-	-	32.1	10.0 - 40.0
Complement C3 (mg/dL)	-	-	133	90 - 180
IgG (mg/dL)	-	-	676.00	700 - 1600
IgG 4 (mg/dL)	-	-	61.70	3.90 - 86.40
IgA (mg/dL)	-	-	145.60	70.00 - 400.00
IgM (mg/dL)	-	-	34.74	40.00 - 230.00
ANA	-	-	Negative	
EBV antibodies				
Anti-VCA IgG	-	-	Positive	
Anti-VCA IgM	-	-	Negative	
Anti-EBNA	-	-	Positive	
CMV antibodies				
Anti-CMV IgG	-	-	Positive	
Anti-CMV IgM	-	-	Negative	
Anti-HIV-1/2 Ab / p24 Ag	-	-	Non-reactive	

alkaline phosphatase: ALP, alanine transaminase: ALT, antibody: Ab, antigen: Ag, antinuclear antibodies: ANA, aspartate transferase: AST, component 3: C3, component 4: C4, cytomegalovirus: CMV, Epstein Barr virus: EBV, human immunodeficiency virus: HIV, gamma-glutamyl transferase: GGT, lactic dehydrogenase: LDH, immunoglobulin A: IgA, immunoglobulin M: IgM, immunoglobulin G: IgG, intact parathyroid hormone: iPTH, thyroid stimulating hormone: TSH.

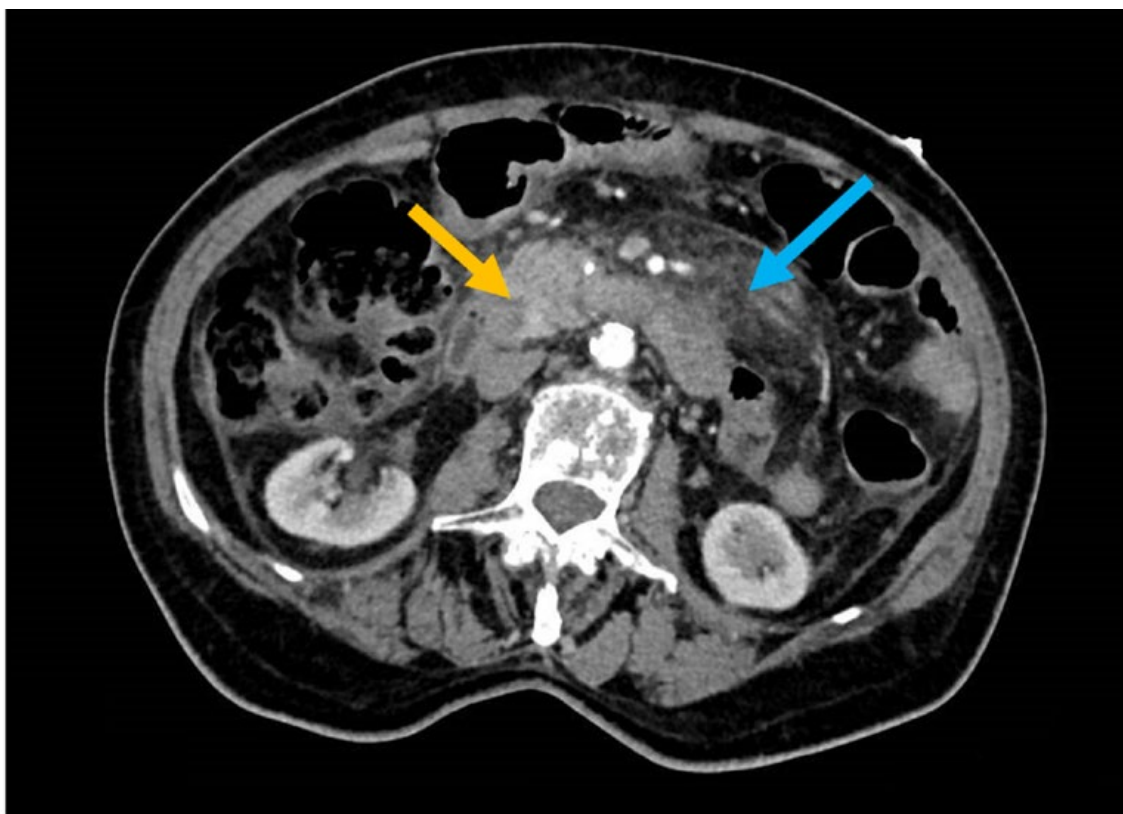


Figure 2: Abdominal and pelvic CT with contrast showed a pancreas with an enlarged cephalic portion (yellow arrow) with irregular contrast distribution and moderate densification of peripancreatic fat (blue arrow) and thickening of the renal fascia bilaterally.

revealing a normal lipid profile, and no clinical or analytical evidence of autoimmune disease. Since the total calcium was slightly increased, and hypocalcemia is expected during an acute episode of pancreatitis, the hypothesis of PHPT was made. The other suggestive parameters were low serum phosphorus, elevated intact PTH and low 25-hydroxy vitamin D. Urinary calcium was low, but it could be secondary to vitamin D

deficiency. Parathyroid scintigraphy (Fig. 3) showed, in the late images, a persistent focus of radiopharmaceutical uptake in the projection of the lower pole of the right thyroid lobe, with a nearly homogeneous washout of the radiopharmaceutical in the remaining parenchyma. This finding was suggestive of hyperfunctioning parathyroid tissue in the lower right thyroid pole, confirming the diagnosis of PHPT.

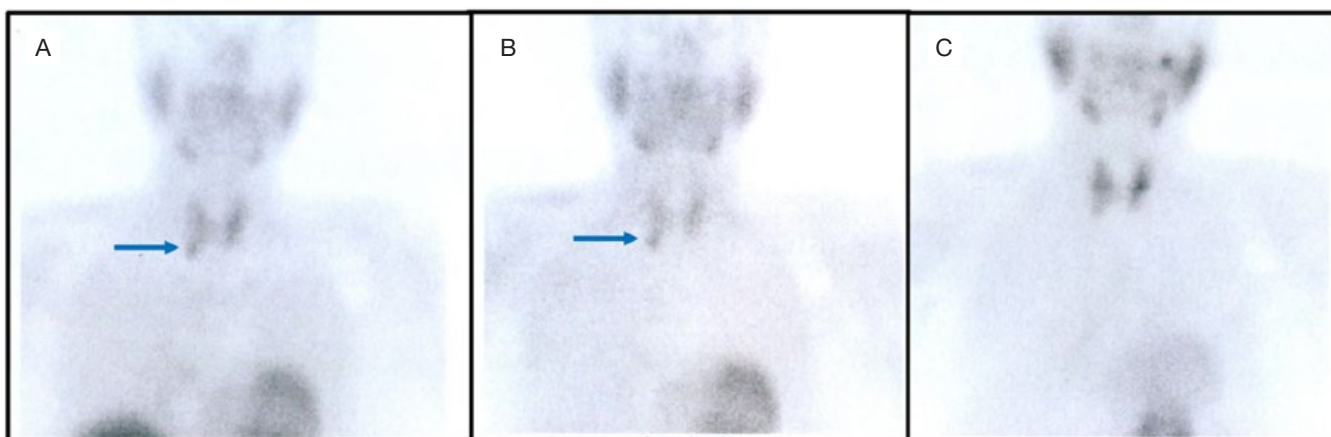


Figure 3: Radionuclide parathyroid imaging. **(A)** The early 10-minute $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-Tetrofosmin}$ image shows good tracer uptake in the thyroid gland with relatively focal and increased uptake in the right lower pole (arrow). **(B)** The late 2-hour image shows focal retention of tracer in the region of the right lower pole of the thyroid gland, which is suspicious of the right lower pole parathyroid adenoma (arrow). **(C)** Thyroid scan appearances are compatible with thyroid nodules on the middle third of the left thyroid lobe, without nodular changes in the right lower pole.

After the resolution of acute pancreatitis, mild hypercalcemia and hypophosphatemia persisted.

The patient was later discharged, medicated with vitamin D supplements, advised for adequate hydration, and referred to an Endocrinology consultation, awaiting to complement the PHPT study with renal ultrasound and osteodensitometry to assess the presence of nephrolithiasis and osteoporosis, respectively, to evaluate the indication for surgical intervention with parathyroidectomy.

Discussion

The incidence of pancreatitis associated with PHPT has been seen to vary between 1.5% and 15.3% among patients aged 20 to 70 years,⁴ (with no data available for patients beyond this age) and the most important reason for these different rates is the heterogeneity of the PHPT severity.³

There are several physiopathological hypotheses proposed to elucidate the underlying mechanisms between pancreatitis and PHPT. To begin with, hypercalcemia is associated with elevated levels of calcium in the pancreatic juice, enhancing the conversion of trypsinogen to trypsin, which is an active protease responsible for the pathological aggression of the pancreatic parenchyma and ducts.^{1,3-5} Additionally, individuals with hypercalcemia exhibit reduced pancreatic secretion levels, but the enzyme activity remains unaffected, leading to the development of protein plugs inside the pancreatic ducts, which might culminate in the obstruction of the ducts, leading to self-digestion of the pancreas.^{1,3,4} Calcifications may also contribute to the occlusion of the pancreatic duct.^{1,3-5} It is also believed that PTH contributes to the development of pancreatitis by the inhibition of pancreatic vascularisation or the induction of microthrombi formation, resulting in necrosis of the pancreatic parenchyma.⁴ Finally, certain genetic mutations, such as the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation, when combined with hypercalcemia, significantly elevate the likelihood of pancreatitis in individuals with PHPT.⁵

The diagnosis of PHPT is typically made following the occurrence of multiple episodes of pancreatitis,⁴ through the identification of an increased PTH level in a patient presenting with asymptomatic hypercalcemia.¹ Fortunately, in this case, the diagnosis was made in the first episode of acute pancreatitis.

The serum calcium level typically exhibits a decrease during episodes of acute pancreatitis.^{1,3} Therefore, elevated serum calcium levels, together with hypercalciuria and hypophosphatemia, should prompt further investigation into underlying secondary causes, namely endocrine or neoplastic etiologies, hence reducing diagnostic and treatment delays.¹ In the present case, hypercalcemia strongly suggested the possibility of PHPT.

The initial management of acute pancreatitis resulting from PHPT and hypercalcemia is similar to every other type of acute pancreatitis, which includes aggressive fluid replacement (4-6 L can be administered in the first 24 hours). In this particular

scenario, the use of a normal saline solution may be deemed more favourable due to the presence of calcium in the lactated ringer's solution.⁴ After reaching normovolemia, the administration of either oral or intravenous fluids is continued to maintain adequate urine output.

Secondly, enteral nutrition is believed to preserve the integrity of the gastrointestinal tract, hence reducing the translocation of bacteria and subsequent activation of an inflammatory response. It is suggested that the early outset of enteral nutrition, within 48 hours of initial presentation, can enhance survival rates and reduce the probability of surgical intervention.⁴

The administration of prophylactic antibiotic therapy is generally not recommended in cases of acute pancreatitis. It should only be considered if there is evidence of infection in the necrotic areas and after drainage of the collections if present.⁴

Due to the elevated rates of morbidity and mortality associated with acute pancreatitis, it is imperative to prioritize the treatment of pancreatitis, instead of PHPT. Following the resolution of pancreatitis, parathyroidectomy should be kept in mind, particularly in the presence of recurrent nephrolithiasis, clinically evident bone disease or severe hypercalcemia.¹

Surgery remains the sole therapeutic option for managing symptomatic PHPT and achieving a lasting cure, by normalizing serum calcium and PTH levels, and reducing the probability of pancreatitis recurrence.³

Conclusion

Hypercalcemia due to PHPT is a rare cause of acute pancreatitis, possibly due to underdiagnosis given the non-specific symptoms and lack of measurement of serum calcium during episodes of acute pancreatitis. Thus, in the absence of common risk factors, this hypothesis should be considered and promptly investigated, particularly in the setting of recurrent pancreatitis. Although it does not influence the clinical course of acute pancreatitis, the diagnosis of underlying PHPT allows for a targeted treatment of the cause of pancreatitis, thus preventing future recurrence.

The present case highlights the importance of an extensive investigation of the etiology of acute pancreatitis, after ruling out the most common causes, leading to an early diagnosis of PHPT. ■

Declaração de Contribuição

AO, AM – Pesquisa bibliográfica e redação do artigo

GG, JS, MM – Revisão do artigo

CM – Revisão final do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

Contributorship Statement

AO, AM - Literature research and writing the article

GG, JS, MM - Revising the article

CM - Final revision of the article

All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

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.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Ana Orfão - anaorfao_3@hotmail.com

Serviço de Medicina 3, Unidade Local de Saúde Amadora/Sinta, Amadora, Portugal

IC19 276, 2720-276 - Amadora

Recebido / Received: 2023/11/22

Aceite / Accepted: 2024/05/06

Publicado online / Published online: 2024/09/26

REFERENCES

1. Kundu PK, Basu S, Chakraborty U, Chandra A. Hypercalcaemia in primary hyperparathyroidism: a rare cause of recurrent acute pancreatitis. *BMJ Case Rep.* 2020;13:237875. doi: 10.1136/bcr-2020-237875
2. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The Association of Primary Hyperparathyroidism With Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:656-61. doi: 10.1097/MCG.0b013e31825c446c
3. Misgar RA, Bhat MH, Rather TA, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI, et al. Primary hyperparathyroidism and pancreatitis. *J Endocrinol Invest.* 2020;43:1493-8. doi: 10.1007/s40618-020-01233-5
4. Haddad IAEL, Elmouhib A, Kachmar S, Elmezzoui S, Daoudi A, Melhaoiu I, et al. Acute pancreatitis secondary to hypercalcemia in a patient with primary hyperparathyroidism: An uncommon association. *Ann Med Surg.* 2022;84:104832. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104832
5. Mehta G, Rathod VM, Patel T, Solanki D. Atypical Presentation of Primary Hyperparathyroidism as Recurrent Pancreatitis: A Case Report With a Review of the Literature. *Cureus.* 15:41140. doi: 10.7759/cureus.41140

Parésia Paraneoplásica do Nervo Abducente como Apresentação Inicial de Cancro Gástrico com Metastização para a Medula Óssea

Gastric Cancer with Disseminated Bone Marrow Carcinomatosis Initially Presenting with Paraneoplastic Abducens Nerve Palsy

Tatiana Pacheco¹ , Ana Pacheco², Susana Teixeira², Mafalda Ferreira², Lindora Pires²

Resumo:

Aproximadamente 5%-10% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) criptogénicos têm uma neoplasia subjacente. A parésia do nervo abducente em doentes com neoplasia encontra-se geralmente relacionada com compressão tumoral, hipertensão intracraniana ou metastização.

Os autores reportam um caso de um doente com 65 anos com AVC multiterritório que se apresentou com uma parésia do sexto nervo unilateral e isolada cuja etiologia foi extensamente estudada. Admitiu-se o diagnóstico final de síndrome paraneoplásica, que foi a apresentação inicial de um carcinoma gástrico oculto provavelmente relacionado com a hipercoagulabilidade associada à malignidade.

Este caso enfatiza a importância de considerar um estudo adicional em casos selecionados de AVC criptogénico ou parésia do abducente.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral; Doenças do Nervo Abducente/complicações; Neoplasias; Metástases Neoplásica; Neoplasias do Estômago.

Abstract:

Approximately 5%–10 % of the patients with cryptogenic stroke have an underlying malignancy. Abducens nerve palsy in cancer patients is usually related to tumor compression, intracranial hypertension, or metastasis.

We report a case of a 65-year-old patient with multiple cerebral infarctions who presented with an isolated unilateral sixth nerve palsy and multi-territory cerebral ischemic lesions whose etiology was extensively investigated. The final diagnosis was a paraneoplastic syndrome, which was the initial presentation of an occult gastric cancer probably related to hypercoagulability associated with malignancy.

This case emphasizes the importance of considering additional workup in selected cases of cryptogenic stroke or abducens palsy.

Keywords: Abducens Nerve Diseases/complications; Neoplasm Metastasis; Neoplasms; Stomach Neoplasms; Stroke.

Learning points

1. The report emphasizes that cranial nerve palsies, specifically unilateral abducens nerve palsy, can be a rare initial presentation of malignancies, including gastric cancer. This underscores the importance of considering a wide differential diagnosis in patients presenting with neurological symptoms.
2. Bone marrow metastasis in gastric cancer is uncommon but can occur, often associated with poor prognosis. This case serves as a reminder of the potential for atypical metastatic sites and their implications on patient outcomes.
3. Comprehensive evaluation involving various specialties and multiple diagnostic modalities is essential for accurate diagnosis and management.
4. This report highlights how acute complications, such as multiple strokes, can significantly worsen the prognosis of already compromised cancer patients, emphasizing the need for timely diagnosis and intervention.

Introduction

Patients with cancer have a substantially increased risk of stroke, generally related to cancer-associated hyper-coagulation.¹⁻⁶ However, gastric cancer is not consistently listed as one of the cancers with the highest risk of stroke.^{4,7,8}

Cancer-related cerebral embolism was never reported in the literature as a cause of an isolated abducens palsy. Generally, mononeuropathy of the abducens nerve in cancer patients is associated with tumor compression, increased intracranial pressure, or metastasis.^{9,10}

Bone marrow is a rare local for metastasis in gastric cancer and its co-occurrence with embolic phenomena as initial presentation is even rarer.¹¹

We describe a rare case of unilateral abducens nerve palsy associated with metastasized gastric carcinoma to bone marrow.

¹Gastroenterology Department, Unidade Local de Saúde Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal

²Internal Medicine Department, Unidade Local de Saúde Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.185>

Case Report

A 65-year-old man presented to the emergency department (ED) complaining of headaches, diplopia, and gait disturbance since 4 days ago. By this time, the patient had already visited the ED 3 times in the last month. He had general complaints of dry cough, anorexia, asthenia, and nausea generally after meals with 3 months of evolution. Additionally, he experienced a 5% weight loss, and more recently, he noticed fever, especially in the evening. He also had a history of contact with family members who had pulmonary tuberculosis. During the last ED visits, pleural effusion was investigated and a pleural exudate was identified, and an appointment was scheduled.

The patient worked at that time in railway construction in Norway. He has a history of hypertension and hypothyroidism as a consequence of hemithyroidectomy for benign nodular goiter. Previous medication includes levothyroxine and indapamide. No family history of cancer was noticed.

On present admission, the patient was 160 cm tall and weighed 56 kg. His pulse rate was 124 min, blood pressure of 158/94 mmHg and axillar temperature of 37.2°C. On physical examination decreased breath sounds were detected in the left lung base with no other abnormalities, including palpations of the lymph nodes, chest and abdomen. A full neurological examination revealed right palsy of the sixth cranial nerve and gait instability. No further alterations were detected.

The patient's laboratory data showed pancytopenia with hypoproliferative normocytic and normochromic anemia, with no deficit in hematin factors or changes in the peripheral blood smear (hemoglobin 9.1 g/dL, $1.28 \times 10^9/L$ lymphocytes and $88 \times 10^9/L$ platelets), prolonged international normalized ratio (1.38) and mildly elevated levels of C-reactive protein (137.4 mg/dL) and erythrocyte sedimentation rate (80.0 mm/h). The D-dimer levels were elevated (27148 ng/mL), and lactate dehydrogenase was 239 UI/L. No other significant abnormalities were observed in the blood analysis, including liver enzymes and fibrinogen.

Electrocardiography showed sinus tachycardia, and brain computed tomography (CT) scan was normal. On lumbar puncture, cerebrospinal fluid (CSF) was clear and exhibited normal pressure. Analysis of the the CSF disclosed absence of pleocytosis or proteinorrhachia, nor glucose consumption.

Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed "multiple foci of reduced diffusibility, one left posterior periventricular, one subcortical in the left parieto-occipital transition, two cortico-subcortical foci in left parietal and right medial occipital topography, and also a right parietal cortical focus, acute/recent ischemic lesions in multiple territories, evoking a possible embolic source or possible vasculitis" (Fig. 1). No leptomeningeal enhancement was reported.

The patient was hospitalized for further investigation. Initially, a stroke work up was performed to rule out embolic or

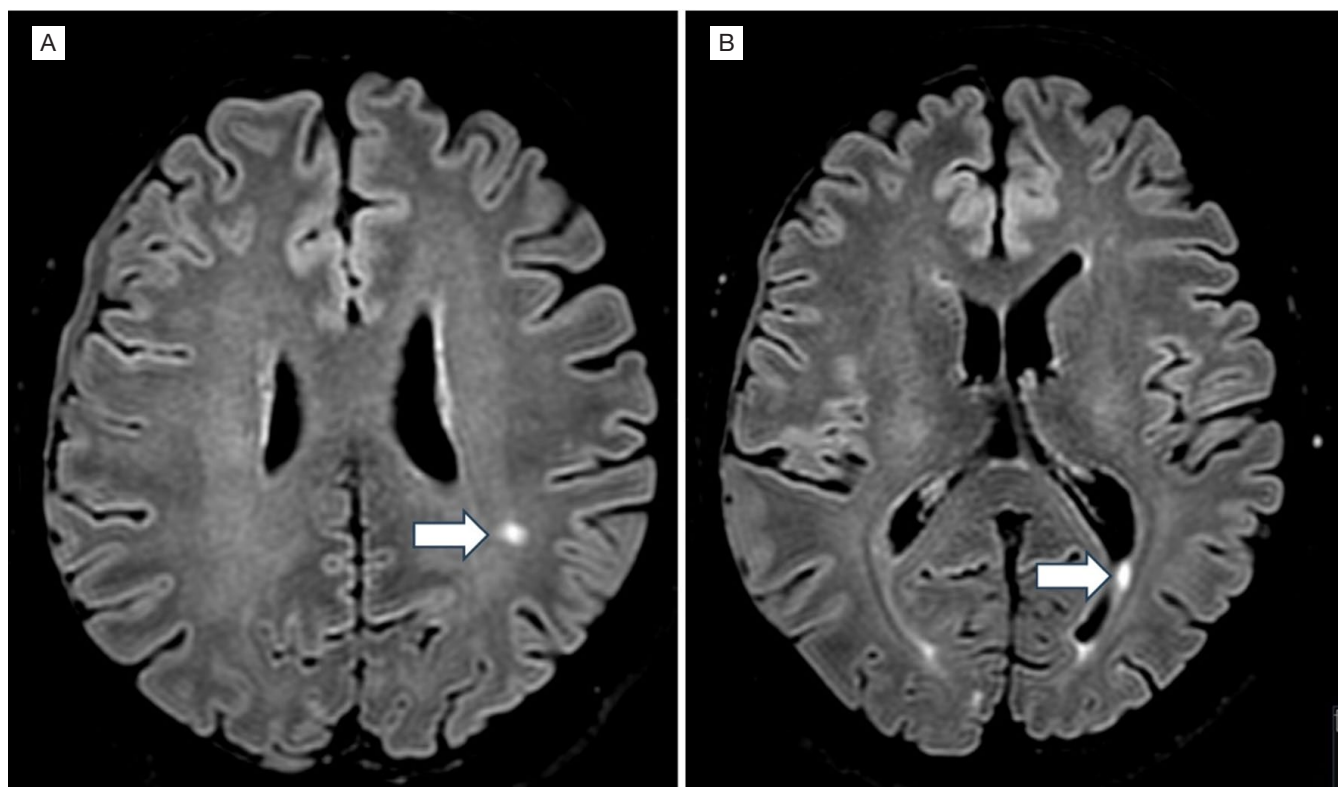


Figure 1: Axial FLAIR-weighted brain magnetic resonance images – (A) Evidence of a left parietal subcortical hypersignal focus (arrow). (B) Evidence of a left posterior periventricular hypersignal focus (arrow).

atherosclerotic causes. A CT angiography, transthoracic and transesophageal echocardiography, Doppler ultrasound of neck vessels and 24-hour electrocardiogram (ECG) test did not reveal a source. The Doppler ultrasound of the neck vessels showed a stenosis without hemodynamic significance (<50%) of the right internal carotid artery.

The possibility of an infectious, neoplastic, or auto-inflammatory cause was also investigated.

Microbiological blood analysis was negative as well as serologies for human immunodeficiency virus, hepatitis virus (B, C), *Toxoplasma gondii*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia (burgdorferi, afzelii, garinii)*, *Francisella tularensis*, *Legionella pneumoniae*, *Aspergillus fumigatus*, *Mycobacterium tuberculosis complex*. The Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) test yielded a negative result. Additional results from de CSF were obtained during hospitalization. The CSF exams yielded negative findings for cryptococcus antigen and VDRL tests. Testing for *Mycobacterium tuberculosis* DNA returned negative results. Additionally, CSF cytology and cultures for bacteria, acid-fast bacilli, and fungi were all negative.

Screening for vascular risk factors and immunological disorders (antinuclear antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies, anticardiolipin antibody, rheumatoid factor, C3, and

C4) as well as thyroid function and prostate-specific antigen test were normal.

Proteinogram showed an inflammatory pattern with an increased immunoglobulin A (698 mg/dL)

A chest, abdominal, and pelvic CT revealed bilateral pleural effusion and intercavaoortic lymphadenopathy, the largest measuring 20x17 mm. No other abnormalities were detected, including the gastrointestinal tract without wall thickening.

An 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18-FDG-PET) was performed in the absence of a definitive diagnosis and suspicion of a lymphoproliferative disorder. It showed hypermetabolic involvement medullary/bone (involving much of the skeleton, more evident in the humerus and femurs); foci of anomalous and significantly increased uptake of fluorodeoxyglucose (FDG) in adenopathies on the lesser gastric curvature, in the region of the hepatic hilum/next to the pancreatic head, in the intercavaoortic chain at the level of the L2 vertebral body and in small left supraclavicular nodes; increased uptake of FDG in the stomach; and bilateral pleural effusion, larger on the left, with very discreet and diffuse uptake of FDG (Fig. 2).

A dry tap was obtained on bone marrow aspiration and a bone marrow biopsy was done. An upper gastrointestinal endoscopy was performed and demonstrated an extensive

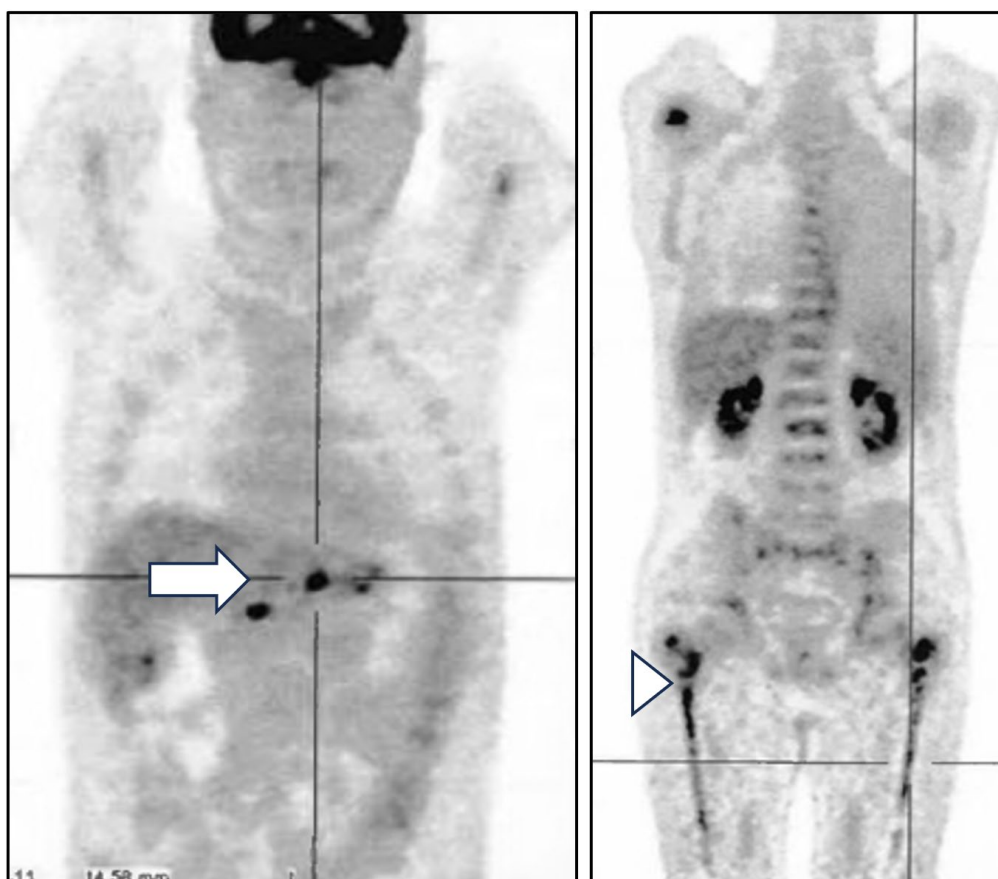


Figure 2: 18-FDG-PET coronal images - Focal FDG uptake in the stomach and surrounding adenopathies (arrow), and in the skeleton (more evident in femurs - arrowhead).

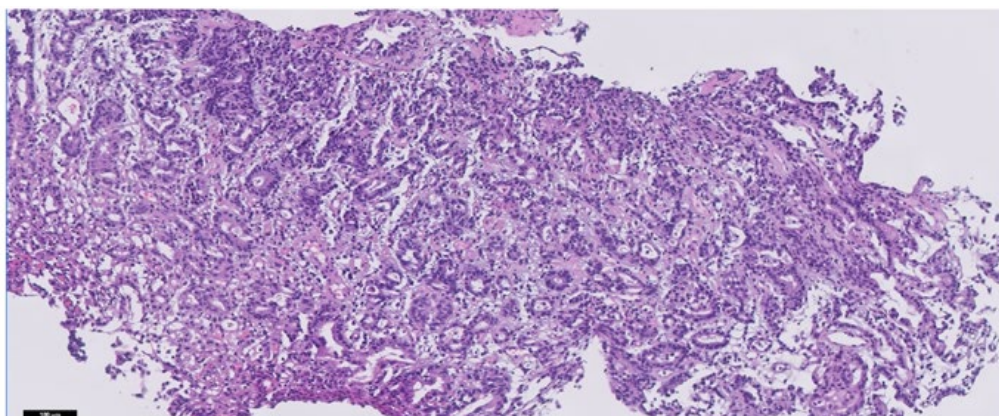


Figure 3: Gastric biopsy (HE, 20x): Gastric mucosa infiltrated by a poorly differentiated carcinoma.

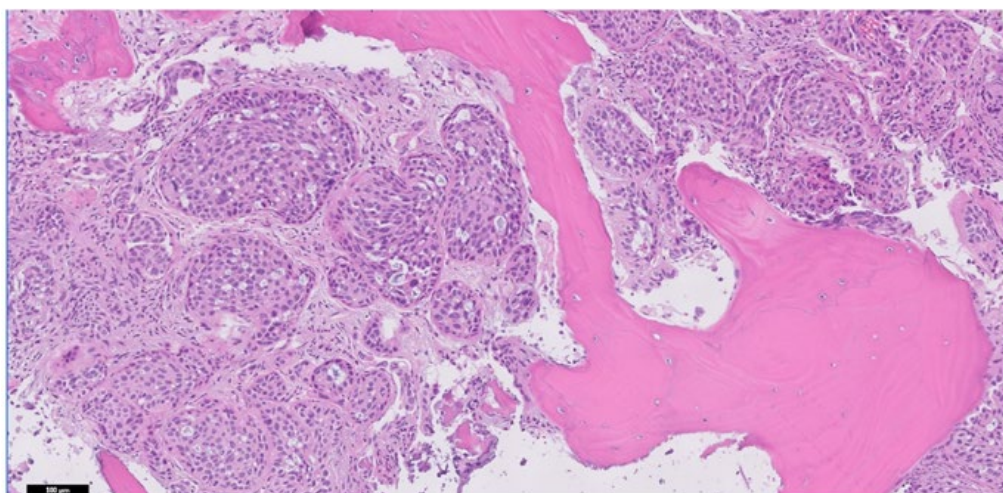


Figure 4: Bone marrow biopsy (HE, 20x): Metastatic infiltration of bone marrow by adenocarcinoma cells.

infiltrative-type lesion on the lesser curvature of the body and antrum, which biopsy confirmed a poorly differentiated gastric carcinoma (Fig. 3).

His inpatient stay was complicated by new cerebral ischemic lesions with ataxia, left hemiparesis and of visual field loss and acuity. He developed severe pancytopenia, gastrointestinal bleeding, and refractory fever in his last week.

The final diagnosis came from gastric mass and bone marrow biopsies that showed a poorly prognostic gastric carcinoma with bone marrow infiltration (Fig. 4), with association of multiple cerebral infarctions due to hypercoagulability state due to malignancy.

The worsening consciousness levels, and poor performance status disabled any active management. Best supportive care was done, and the patient died.

Discussion

The authors present the first case report of unilateral abducens nerve palsy caused by a paraneoplastic syndrome as the initial presentation of an occult gastric cancer.

The initial diagnostic hypothesis was pleural tuberculosis in

view of the nonspecific complaints with 3 months of evolution, pleural exudate, and history of contacts with family members with pulmonary tuberculosis, the reason why the diagnostic march was suspended. It is only when the patient presents with sixth nerve palsy and multi-territory cerebral ischemic lesions that diagnostic doubt is renewed. An extensive stroke workup was done with no etiology found. Thus, in the presence of a cryptogenic stroke, a larger investigation was done.

Etiological diagnosis of sixth cranial nerve palsy can be at times quite challenging, with a vast list of possible causes. In an older adult with vasculopathic risk factors as our patient, a neurologically isolated cranial nerve (CN) VI palsy is most commonly due to a microvascular ischemic cause, but other serious etiologies should be excluded.^{9,10} In fact, isolated CN VI paresis has been reported previously as the presenting sign of neoplasms and its occurrence was related to tumor compression, increased intracranial pressure, or neoplastic infiltration.¹²⁻¹⁵ In the etiological investigation of this case, possible causes for abducens palsy were reasonably excluded based on clinical data, laboratory analysis, and brain scan findings, namely infections, inflammatory diseases, and thyroid eye

disease. Brain MRI showed an unexpected cause for sixth-pair mononeuropathy, namely embolic cerebral infarctions. Echocardiography was performed and ruled out the presence of intracardiac mass, putting aside the hypothesis of nonbacterial thrombotic endocarditis and infective endocarditis. The presence of constitutional symptoms and moderately high inflammatory biomarkers alerted us to the possibility of an underlying neoplastic disease and directed further workup until the diagnosis of gastric cancer. Some isolated cases of sixth pair paresis associated with metastasis from gastric cancer have been reported.¹³ However, to the best of our knowledge, there are no documented cases of abducens palsy caused by tumor brain embolism as a manifestation of cancer.

It is known that stroke is a serious complication of malignancy, significantly aggravating their condition and prognosis, and it can occur either at the beginning or during the cancerous disease.^{1-3,5} In the pathogenesis of stroke in cancer patients a plethora of mechanisms are evolved, and cancer-associated hyper-coagulation seems to be the most relevant stroke etiology.^{4,6} Several studies have attempted to elucidate which cancer types present a stronger association with the occurrence of stroke and gastric cancer is not consistently listed as one of the principal contributors.^{4,7} No increased stroke risk for gastric cancer was reported by Lindvig *et al.*⁷ In 2014, Navi *et al* study showed that cancers with the highest incidences of stroke are lung, pancreatic, colorectal, breast and prostate.⁴ A retrospective analysis, including 1274 stroke patients admitted to a stroke unit, showed that 12% had an additional diagnosis of cancer, with urogenital, breast and gastrointestinal being the most frequent cancer types.⁸ Some studies found evidence that patients with cancer have significantly higher prevalence of infarction in multiple vascular territories suggesting an embolic origin, more frequently cryptogenic strokes, more elevated inflammatory markers, and lesser vascular risk factors compared with non-cancer groups, which is consistent with our case findings.^{3,16,17}

There is yet another rare finding in this case. The observed hematologic alterations were initially interpreted as an acute response to the inflammatory context. However, PET and bone biopsy confirmed an extensive medullary infiltration by cancer. Bone marrow involvement in gastric cancer is not a frequent expected finding, in fact is a rare local of metastization and is not usually seen in the initial presentation.¹¹ We found in the literature only a case of gastric cancer with bone marrow metastases and embolic phenomena as initial presentation.¹⁸ Bone marrow metastasis in gastric cancer is usually related to poorly differentiated subtypes, younger ages at presentation and it is a disease with worse prognosis, their median survival is less than 3 months.^{19,20} In our patient, the multiple strokes beyond decreasing the performance status of the patient also contributed to worsen prognosis of the underlying oncological condition. The role of bone marrow carcinomatosis in the development of cerebral infarction was unclear in our patient.

Conclusion

In summary, we present a rare clinical presentation of a gastric cancer. In our patient, abducens nerve palsy of thromboembolic origin was the initial presentation of a metastasized gastric cancer. Bone marrow is an unusual site of metastasis in gastric cancer and its co-occurrence with paraneoplastic embolic phenomena in its initial presentation is even rarer. ■

Presentation

The clinical case was presented at the 29th National Congress of Internal Medicine.

Acknowledgements

We would like to thank the Pathological Anatomy Laboratory of Unilabs for providing the histology images.

Declaração de Contribuição

TP, AP, ST – Revisão da literatura e elaboração do manuscrito
LP – Revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final do artigo
Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

Contributorship Statement

TP, AP, ST - Literature review and drafting of the manuscript
LP - Critical review of the manuscript and approval of the final version of the article
All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

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.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Tatiana Pacheco - tatianasofiaapacheco@gmail.com
Gastroenterology Department, Unidade Local de Saúde Tâmega e Sousa

Avenida do Hospital Padre Américo, Nº 210, 4560-136 Guilhufe – Penafiel

Recebido / Received: 2023/11/30

Aceite / Accepted: 2024/05/13

Publicado online / Published online: 2024/09/26

REFERENCES

1. Kneihsl M, Enzinger C, Wünsch G, Khalil M, Culea V, Urbanic-Purkart T, et al. Poor short-term outcome in patients with ischaemic stroke and active cancer. *J Neurol*. 2016;263:150–6. doi:10.1007/s00415-015-7954-6
2. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients with Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:926–38. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047
3. Salazar-Camelo RA, Moreno-Vargas EA, Cardona AF, Bayona-Ortiz HF. Ischemic stroke: A paradoxical manifestation of cancer. *Crit Rev in Oncol Hematol*. 2021; 157:103181. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103181
4. J. Schwarzbach C, Schaefer A, Ebert A, Held V, Bolognese M, Kablau M, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke*. 2012;43:3029–34. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.658625
5. Uemura J, Kimura K, Sibazaki K, Inoue T, Iguchi Y, Yamashita S. Acute stroke patients have occult malignancy more often than expected. *Eur Neurol*. 2010;64:140–4. doi: 10.1159/000316764
6. Stefan O, Vera N, Otto B, Heinz L, Wolfgang G. Stroke in cancer patients: A risk factor analysis. *J Neurooncol*. 2009;94:221–6. doi: 10.1007/s11060-009-9818-3
7. Lindvig K, Mosbech J, Möller-Jensen O, Möller H. The pattern of cancer in a large cohort of stroke patients. *Int J Epidemiol*. 1990;19:498–504. doi: 10.1093/ije/19.3.498
8. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Elkind MSV, Panageas KS, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol*. 2015;77:291–300. doi: 10.1002/ana.24325
9. Kung NH, van Stavert GP. Isolated Ocular Motor Nerve Palsies. *Semin Neurol*. 2015; 35:539–48. doi 10.1055/s-0035-1563568
10. Elder C, Hainline C, Galetta SL, Balcer LJ, Rucker JC. Isolated Abducens Nerve Palsy: Update on Evaluation and Diagnosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:69. doi: 10.1007/s11910-016-0671-4
11. Iguchi H. Recent aspects for disseminated carcinomatosis of the bone marrow associated with gastric cancer: What has been done for the past, and what will be needed in future?. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:12249–60. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12249
12. Saffra N, Kaplow E, Mikolaenko I, Kim A, Rubin B, Jafar J. Isolated sixth cranial nerve palsy as the presenting symptom of a rapidly expanding ACTH positive pituitary adenoma: A case report. *BMC Ophthalmol*. 2011;11:4. doi:10.1186/1471-2415-11-4
13. Souayah N, Krivitskaya N, Huey-Jen L. Lateral rectus muscle metastasis as the initial manifestation of gastric cancer. *J Neuroophthalmol*. 2008;28:240–1. doi:10.1097/WNO.0b013e318177253a
14. Rohani N, Mortensen P, Lee AG. Fascicular sixth nerve palsy as a presenting sign of metastatic ovarian carcinoma. *J Neuroophthalmol*. 2021;41:e372–e374. doi:10.1097/WNO.0000000000001188
15. Kinori M, Bassat I ben, Huna-Baron R. Sixth nerve palsy as the presenting symptom of metastatic colon carcinoma. *Int Ophthalmol*. 2011;31:69–72. doi:10.1007/s10792-010-9408-6
16. Gon Y, Okazaki S, Terasaki Y, Sasaki T, Yoshimine T, Sakaguchi M, et al. Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016; 3:280–7. doi:10.1002/acn3.291
17. Navi BB, Kasner SE, Elkind MSV, Cushman M, Bang OY, Deangelis LM. Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2021;52:1121–30. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032002
18. Kaur H, Sasapu A, Ramos J, Govindarajan R. An unusual case of gastric cancer with bone marrow metastases and embolic phenomena as initial presentation. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46:413–6. doi: 10.1007/s12029-015-9714-3
19. Kim HS, Yi SY, Jun HJ, Lee J, Park JO, Park YS, et al. Clinical outcome of gastric cancer patients with bone marrow metastases. *Oncology*. 2008;73:192–7. doi: 10.1159/000127386
20. Ergun Y. Gastric cancer patients with bone marrow metastasis: a single-center experience and review of the literature. *Eurasian J Med Oncol*. 2017;1:160–3. doi:10.14744/ejmo.2017.65365

Da Hemorragia Pós-Parto ao Hipopituitarismo Adquirido: Caso Clínico

From Postpartum Hemorrhage to Acquired Hypopituitarism: Clinical Case

Joana Gomes da Cunha¹ , Carolina Anjo¹ , Gabriel Atanásio¹ , Vera Romão¹ , Marta Gonçalves Ferreira² 

Resumo:

A síndrome de Sheehan é uma situação rara, que se associa a hipopituitarismo por necrose hipofisária que decorre, na maioria dos casos, por hemorragia maciça durante ou logo após o parto. Apresenta-se o caso de uma mulher de 34 anos, com quadro de fadiga, perda ponderal, queda de cabelo, agalactia, amenorreia e dispareunia, instalado semanas após parto complicado com hemorragia uterina. Analiticamente, identificada anemia microcítica e hipocrômica, hipogonadismo hipogonadotrófico, hipotiroidismo central, hipoprolactinemia e insuficiência da supra-renal. Radiologicamente foram documentados achados compatíveis com apoplexia hipofisária. Este quadro, ainda que cada vez menos frequente, exige um diagnóstico precoce e tratamento adequado para diminuir a morbimortalidade das doentes.

Palavras-chave: Hemorragia Pós-Parto; Hipopituitarismo.

Abstract:

Sheehan's syndrome is a rare disease associated with hypopituitarism that occurs because of ischemic pituitary necrosis due to severe postpartum hemorrhage. We report a case of a 34-year-old woman with a history of postpartum hemorrhage and subsequent fatigue, weight loss, hair loss, agalactia, amenorrhea, and dyspareunia. Laboratory results revealed microcytic and hypochromic anemia, hypogonadotropic hypogonadism central hypothyroidism, hypoprolactinemia, and adrenal insufficiency. The radiological evaluation helped to establish a definitive diagnosis. This condition, although increasingly less frequent, requires early diagnosis and appropriate treatment to reduce morbidity and mortality.

Keywords: Hypopituitarism; Postpartum Hemorrhage.

Learning points

1. A síndrome de Sheehan, ainda que rara, é uma causa importante de hipopituitarismo.
2. A variabilidade das manifestações clínicas, consequência da localização e extensão da necrose hipofisária, dificulta e atrasa o seu diagnóstico.
3. A abordagem terapêutica é desafiante, exigindo uma avaliação atempada e constante do doente, por forma a minimizar a morbimortalidade associada.

Introdução

A síndrome de Sheehan, também designada necrose hipofisária pós-parto, foi descrita pela primeira vez por HL Sheehan em 1937.¹ Caracteriza-se pelo desenvolvimento de hipopituitarismo devido à necrose da hipófise, na maioria dos casos precipitado por hemorragia uterina maciça (>2000 mL) durante o parto ou no período pós-parto.¹ A localização e extensão da necrose hipofisária determinam a alteração da produção de uma ou várias hormonas, o que contribui para diferentes graus de hipopituitarismo e um espectro amplo e variável de manifestações clínicas.²

Sabe-se que doentes com hipopituitarismo apresentam maior mortalidade em comparação com a população geral, pelo que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da síndrome de Sheehan são fundamentais – a descrição do caso clínico pretende, assim, alertar para a existência desta entidade, rara, mas exigente na abordagem diagnóstica e terapêutica, com morbimortalidade importante.³

Caso Clínico

Mulher de 34 anos de idade, previamente saudável, 2 gesta, 3 para, sem intercorrências de relevo na primeira gestação e pós-parto. Diagnóstico de pré-eclampsia na segunda gravidez (gemelar), após as 34 semanas, com parto complicado, descrito como: “extração de feto 1 (parto vaginal auxiliado por ventosa com episiotomia) e do feto 2 (cesariana por situação transversa) – com desenvolvimento de alteração do estado de consciência, hipotensão e anemia aguda (hemoglobina de 5,3 g/dL), com necessidade de suporte transfusional”. Sem registo/informação adicional relativa a outros cuidados peri/pós-parto prestados à parturiente.

Encaminhada para a consulta de Medicina Interna, referenciada a partir da consulta de Ginecologia-Obstetrícia, 4 meses

¹Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões, Viseu, Portugal

²Serviço de Endocrinologia, Unidade Local de Saúde Gaia-Espinho, Gaia, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.223>

depois do parto (possível atraso na avaliação em relação com reorganização dos cuidados de saúde decorrentes da pandemia COVID-19), com queixas de astenia, perda ponderal (não quantificada), queda de cabelo difusa, agalactia, dispareunia e ausência de libido. Ao exame objetivo, apresentava pressão arterial de 110/70 mmHg, frequência cardíaca de 62/min, temperatura timpânica 36,8°C, aspeto emagrecido (peso 52 kg, índice de massa corporal de 19,34 kg/m²), pele e mucosas descoradas e desidratadas. Solicitado estudo complementar, nomeadamente, estudo analítico com avaliação hormonal e ressonância magnética (RM) da hipófise, com remarcação de consulta, num intervalo de um mês e meio, para reavaliação clínica e interpretação/análise dos resultados.

Do estudo supracitado, destaca-se anemia microcítica e hipocrômica (hemoglobina 11,4 g/dL, com volume globular médio de 79,5 fL) e a avaliação hormonal (Tabela 1) revelou diminuição de cortisol sérico às 9 horas (4,8 ug/dL) e de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1 = 35 ng/mL), hipogonadismo hipogonadotrófico (estradiol <11,8 PG/mL), hipotiroidismo central (TSH 0,065 mUI/L, T4 livre 0,8 ng/dL, T3 livre 4,1 pg/mL) hipoprolactinemia (prolactina 1,7 ng/mL).

A RM da hipófise evidenciou “franca redução da altura da hipófise, com hipersinal T2 e maior hipossinal T1, com reforço de sinal após administração de gadolínio apenas à

periferia. Aspetos que podem traduzir evolução para cronicidade em relação com síndrome de Sheehan” (Fig.1).

Perante os antecedentes obstétricos, manifestações clínicas, doseamentos hormonais e os achados imagiológicos, foi admitido panhipopituitarismo em contexto de síndrome de Sheehan, cumprindo todos os critérios de diagnóstico de Diri *et al*⁴:

Crítérios essenciais

- História obstétrica de hemorragia pós-parto;
- Hipopituitarismo (défice de pelo menos um tipo de hormona pituitária);
- Sela turca vazia ou parcialmente vazia na RM.

Crítérios não essenciais, mas que presentes auxiliam no diagnóstico

- Hipotensão ou choque que requer transfusão/fluidoterapia no parto;
- Hipo/agalactia no pós-parto;
- Amenorreia pós-parto.

Foi medicada com levotiroxina sódica 50 ug, desogestrel 150 ug + etinilestradiol 20 ug e hidrocortisona 15 mg (10 mg ao pequeno-almoço + 5 mg ao lanche), face à suspeita

Tabela 1: Estudo endocrinológico.

	Resultados	Valor de Referência
Cortisol sérico	4,8 ug/dL	5-25 ug/dL
ACTH	30,6 pg/mL	9-52 pg/mL
IGF-1	35 ng/mL	60-350 ng/mL
Estradiol	<11,8 pg/mL	Mulheres menstruadas: - Fase folicular 19,5-144,2 pg/mL - Meio do ciclo 63,9-356,7 pg/mL - Fase lútea 55,8-214,2 pg/mL - Pós-menopausa: Não detetável – 32,2 pg/mL
Hormona luteinizante (LH)	2,3 mUI/mL	- Fase folicular: 1,9-12,5 mUI/mL - Pico ovulatório: 8,7-76,3 mUI/mL - Fase luteínica: 0,5-16,9 mUI/mL - Grávida <1,5 mUI/mL - Com contraceção: 0,7-5,6 mUI/mL - Pós-menopausa: 15,9-54 mUI/mL
Hormona folículo- estimulante (FSH)	5,9 mUI/L	- Fase folicular: 2,5-10,2 mUI/mL - Pico ovulatório: 3,4-33,4 mUI/mL - Fase luteínica: 1,5-9,1 mUI/mL - Pós-menopausa: 23-116,3 mUI/mL
Hormona tireoestimulante (TSH)	0,065 mUI/L	0,550-4,780 mUI/L
Tiroxina livre (T4 Livre)	0,8 ng/dL	0,9-1,8 ng/dL
Triiodotironina livre (T3 livre)	4,1 pg/mL	2,0-4,2 pg/mL
Prolactina	1,7 ng/mL	2,8-29,2 ng/mL



Figura 1: RM hipófise: (A) - Redução da altura da hipófise, com hipossinal em T1 e reforço do sinal à periferia após administração de contraste; (B) - Redução da altura da hipófise com hipersinal em T2.

de insuficiência suprarrenal – realizada prova de cosintropina. Apesar da obtenção de uma resposta normal/adequada na primeira prova de cosintropina, optou-se por repetir o doseamento de ACTH e a prova de cosintropina (4 meses mais tarde, com suspensão prévia da corticoterapia em curso) tendo sido confirmado um valor de ACTH próximo do limite inferior da normalidade e ausência de resposta após estimulação com cosintropina, com doseamento de cortisol sérico aos 60 minutos de 11 ug/dL (Tabela 2).

Até à data de publicação, a doente apresentou resolução das queixas, com recuperação de peso – 68 kg, índice de massa corporal de 25,29 kg/m².

Tabela 2: Prova de cosintropina.

1ª Prova de cosintropina – 0 minutos	7,3 ug/dL
1ª Prova de cosintropina – 30 minutos	16,5 ug/dL
1ª Prova de cosintropina – 60 minutos	22,3 ug/dL
1º doseamento de ACTH	30,6 pg/mL
2ª Prova de cosintropina – 0 minutos	2,4 ug/dL
2ª Prova de cosintropina – 30 minutos	7,8 ug/dL
2ª Prova de cosintropina – 60 minutos	11 ug/dL
2º doseamento de ACTH	18 pg/mL

Discussão

A síndrome de Sheehan é uma causa reconhecida de hipopituitarismo, embora o seu mecanismo fisiopatológico ainda não se encontre completamente definido.¹ Acredita-se que o principal fator para o seu desenvolvimento seja uma

hemorragia maciça pós-parto que se desenvolve devido à atonia uterina – se a hemorragia não for atempadamente tratada, verifica-se diminuição da tensão arterial, sendo que a diminuição do débito sanguíneo e consequente vasoespamo arterial pode promover a hipoperfusão e subsequente isquemia da hipófise.¹ A maior suscetibilidade para a isquemia é também explicada por outros fatores, nomeadamente: aumento fisiológico da glândula durante a gravidez; sela turca inextensível que poderá comprimir os vasos que a suprem e maior estado de hipercoagulabilidade que poderá condicionar eventos trombóticos nomeadamente da hipófise.⁵ Nesta doente foi objetivada hemorragia grave com necessidade de suporte transfusional, hipotensão e alteração do estado de consciência na altura do parto, apresentando sinais de isquemia da hipófise documentados à posteriori na RM.

As alterações hormonais encontradas nesta doente justificam a sua sintomatologia e são concordantes com os dados da bibliografia. Em provável relação com a anatomia e vascularização, a hipófise anterior é acometida com maior frequência e, por isso, ocorre diminuição da hormona de crescimento (os valores de IGF-1 são frequentemente baixos) e prolactina (a localização mais externa dos lactotrofos e somatotrofos promove um maior risco de isquemia), hipotireoidismo central (com valores de T4 e TSH reduzidos), hipogonadismo hipogonadotrófico (com défice de estradiol e valores inadequadamente normais de FSH e LH) e insuficiência supra-renal; quando ocorre disfunção da hipófise posterior, a diabetes insípida é a manifestação mais comum, que não se verificou no caso supracitado.^{1,6,7}

Relativamente ao valor de ACTH, sabe-se que nos primeiros 6 meses do quadro pode ser normal uma vez que o córtex da supra-renal ainda não está atrofiado, com posterior declínio, como verificado neste caso – inicialmente, a doente apresentava um doseamento do valor de ACTH dentro da normalidade e prova de cosintropina adequada, mas após repetição do estudo, 8 meses após o parto, foi constatada uma diminuição

do valor de ACTH e alteração da prova de cosintropina - é expectável que em indivíduos saudáveis, o nível de cortisol deve aumentar acima de 18-20 µg/dL em 60 minutos, o que não se verificou, confirmando o diagnóstico de insuficiência da suprarrenal e necessidade de corticoterapia.⁸

A alteração hematológica mais comum é anemia, também presente no caso descrito, interpretada em contexto multifatorial, face à perda hemática maciça do parto e em relação com o hipotireoidismo, insuficiência suprarrenal e hipogonadismo descritos.^{9,10}

Relativamente aos achados imagiológicos, inicialmente surge uma imagem da glândula hipointensa em T1 e hiperintensa em T2 consistente com enfarte central não hemorrágico e, ao longo do tempo, denota-se atrofia da mesma culminando numa imagem de sela turca total ou parcialmente vazia. Como a glândula não se consegue regenerar, induz uma disfunção permanente cujo tratamento implica substituição hormonal.¹¹

De salientar que o quadro clínico pode instalar-se de forma súbita ou evoluir de forma progressiva - na maioria dos casos, surgem sintomas inespecíficos e insidiosos que dificultam a sua valorização e interpretação, o que pode contribuir para o seu diagnóstico tardio - tal como aconteceu no caso supracitado.¹¹ Também, a reorganização dos cuidados de saúde impingida pela pandemia SARS-CoV-2 (cancelamento de consultas, atraso na realização de meios complementares de diagnóstico...) promoveu o maior atraso no diagnóstico do caso descrito.

Em suma, como o caso clínico evidencia, a síndrome de Sheehan apresenta um vasto leque de manifestações que podem dificultar o seu diagnóstico de forma atempada, exigindo dos profissionais de saúde uma acuidade diagnóstica ímpar. ■

Apresentações / Presentations

Trabalho apresentado em formato de Poster, no 28º Congresso Nacional de Medicina Interna, que decorreu de 2 a 5 de outubro de 2022, no Centro de Congressos do Algarve.

Declaração de Contribuição

JC - Colheita de dados, elaboração, escrita e revisão do artigo

CA - Colheita de dados

GA, VR, MF - Revisão do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

Contributorship Statement

JC - Data collection, drafting, writing and revising the article

CA - Data collection

GA, VR, MF - Revising the article

All authors approved the final version to be published

Responsabilidades Éticas

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 re-edição deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os

protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Joana Gomes da Cunha - joanagcunha95@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões, Viseu. Portugal

Av. Rei D. Duarte, 3504-509 - Viseu

Recebido / Received: 2024/01/30

Aceite / Accepted: 2024/08/06

Publicado online / Published online: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

1. Laway BA, Baba MS. Sheehan syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2021;71:1282-12568.
2. Karaca Z, Laway BA, Dokmetas HS, Atmaca H, Kelestimur F. Sheehan syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2:16092. doi: 10.1038/nrdp.2016.92.
3. Matsuzaki S, Endo M, Ueda Y, Mimura K, Kakigano A, Egawa-Takata T, et al. A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17:188. doi: 10.1186/s12884-017-1380-y.
4. Kovacs K. Sheehan syndrome. *Lancet.* 2003;361:520-2. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12490-7.
5. Laway BA, Sharma A, Choh NA, Shaheen F, Wani AI. Sella turcica size in women with sheehan syndrome-a case-control study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2023;27:431-5. doi: 10.4103/ijem.ijem_316_22.
6. Kanekar S, Bennett S. Imaging of neurologic conditions in pregnant patients. *Radiographics.* 2016;36:2102-22. doi: 10.1148/rg.2016150187.
7. Schury MP, Adigun R. Sheehan Syndrome. 2023 Sep 4. In: *StatPearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024.
8. Woodmansee WW. Pituitary Disorders in Pregnancy. *Neurol Clin.* 2019;37:63-83. doi: 10.1016/j.ncl.2018.09.009.
9. Genetu A, Anemen Y, Abay S, Bante SA, Mihrete KM. A 45-year-old female patient with Sheehan's syndrome presenting with imminent adrenal crisis: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15:229. doi: 10.1186/s13256-021-02827-0.
10. Laway BA, Mir SA, Bashir MI, Bhat JR, Samoon J, Zargar AH. Prevalence of hematological abnormalities in patients with Sheehan's syndrome: response to replacement of glucocorticoids and thyroxine. *Pituitary.* 2011;14:39-43. doi: 10.1007/s11102-010-0255-2.
11. Diri H, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine.* 2016;51:22-31. doi: 10.1007/s12020-015-0726-3.

Citrobacter braakii, um Organismo Incomum: Caso Clínico e Revisão de Literatura

Citrobacter braakii, an Unusual Organism: Case Report and Literature Review

Alexandra S. Machado, Luís Fernandes , Diana Dias , Heloísa Ribeiro 

Resumo:

Citrobacter braakii, bactéria Gram-negativa pertencente à família Enterobacteriaceae, é reconhecida como patógeno oportunista.

Apresentamos o caso de um homem de 81 anos, imunodeprimido, com múltiplas comorbidades, incluindo síndrome mielodisplásica e adenocarcinoma retal. O doente apresentou inicialmente febre, declínio do estado geral e recusa alimentar. Do estudo complementar inicial, foi diagnosticada COVID-19 e iniciados cuidados de suporte. Durante o internamento, dada persistência de febre e marcadores inflamatórios elevados repetimos o estudo microbiológico, revelando bacteremia por *Citrobacter braakii*. Imagens subsequentes identificaram um abscesso relacionado à deiscência anastomótica, fonte mais provável da infeção.

Com a descrição deste caso, pretendemos alertar para a importância de reconhecer *C. braakii* como um agente potencial, principalmente em doentes imunocomprometidos.

Palavras-chave: Abscesso/complicações; Bacteremia; *Citrobacter*; Infecções por Enterobacteriaceae; Resistência Microbiana a Medicamentos.

Abstract:

Citrobacter braakii, a Gram-negative bacterium belonging to the Enterobacteriaceae family, is recognized as an opportunistic pathogen.

We present the case of an 81-year-old man, immunocompromised, with multiple comorbidities, including myelodysplastic syndrome and rectal adenocarcinoma. The patient initially presented with a fever, decline in general condition and refusal to eat. From the initial complementary study, COVID-19 was diagnosed, and supportive care was initiated. During hospitalization, given the persistence of fever and elevated inflammatory markers, we repeated the microbiological study, revealing bacteremia caused by

Citrobacter braakii. Subsequent images identified an abscess related to anastomotic dehiscence, the most likely source of infection.

With the description of this case, we intend to raise awareness of the importance of recognizing *C. braakii* as a potential agent, especially in immunocompromised patients.

Keywords: Abscess/complicações; Bacteremia; *Citrobacter*; Drug Resistance, Microbial; Enterobacteriaceae Infections.

Learning points

1. *Citrobacter braakii* is a Gram-negative bacterium classified under the Enterobacteriaceae family that is considered an opportunistic pathogen, especially in immunocompromised patients.
2. *C. braakii* is rarely associated with infections compared to other *Citrobacter* species such as *C. freundii* and *C. koseri*. There are few documented reports of *C. braakii* infections in the medical literature.
3. Proper identification and antibiotic susceptibility testing are crucial for the effective management of infections caused by *C. braakii*, since Beta-lactam resistance is common and resistance to carbapenems as also been reported.
4. Understanding the microbial diversity and antibiotic resistance patterns of *C. braakii* is important for public health. Future research could focus on the genetic and molecular characteristics of the bacteria, as well as mechanisms of antibiotic resistance.

Introduction

Citrobacter braakii is a Gram-negative bacterium classified under the Enterobacteriaceae family. It is closely related to other *Citrobacter* species, such as *Citrobacter freundii* and *Citrobacter koseri*, however, it is not as frequently associated with disease as these, since it's considered an opportunistic pathogen.¹⁻³ This bacterium is commonly found in various environmental sources, including soil, water, and sewage, but

it can also be present in the human gastrointestinal tract.^{3,4} Infections caused by *C. braakii* can range from urinary tract infections to sepsis.^{1,3,4}

Herein, we report a case of bacteremia caused by *C. braakii* in an immunocompromised patient.

Case Report

An 81-year-old man presented to the emergency department (ED) with a one-month history of fever associated with a decline in general health and refusal to eat over the last 3 days. The patient's medical history included myelodysplastic syndrome followed by Hematology and treated with epoetin 30 000 UI/week; moderately differentiated adenocarcinoma of the middle rectum, which had been treated with surgery in 2019 following neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy, resulting in nearly complete response to the treatment but with disease persistence. The patient continued follow-up with Oncology and General Surgery, with no evidence of progression in the last evaluation (six months prior).

Upon admission to the ED, the patient appeared pale and dehydrated. Vital signs were as follows: blood pressure 108/57 mmHg, heart rate 110/min, respiratory rate 20 cycles/minute, temperature 35.8°C. Arterial blood gas showed respiratory alkalosis, hypokalemia (3.1 mmol/L) and mild hyperlactacidemia (1.7 mmol/L). Blood analysis revealed anemia (hemoglobin 4.3 g/dL, mean corpuscular volume 95.3 fL, mean corpuscular hemoglobin concentration 30.3 g/dL), white blood cell counts of 4300/μL, platelets 33 000/μL, and a C-reactive protein (CRP) level of 409.6 mg/L. Peripheral blood smear showed 13% blasts, compared to the previous 3%, and dysplasia of monocytic and granulocytic lines. A rapid antigen test for SARS-CoV-2 was positive. Supportive treatment was initiated with the transfusion of 2 units of red blood cells and a therapeutic regimen of nirmatrelvir/ritonavir. The patient was admitted to the Internal Medicine department for further care. We also established contact with Hematology, who agreed that it was a likely transformation into acute myeloid leukemia, since there was no blood loss. Still, given the patient's current condition, the plan was to continue supportive care only.

On the fourth day of hospitalization, due to persistent fever and elevated inflammatory markers, a new septic screening was performed, indicating a urinary tract infection. Empirically, ceftriaxone was initiated, although fever persisted (interpreted in the context of myelodysplastic syndrome transformation into acute myeloid leukemia), there was some improvement in inflammatory markers, with a decrease in CRP to 347 mg/L. On the seventh day, following the isolation of *Escherichia coli* in a urine culture, the antibiotic treatment was changed to amoxicillin/clavulanic acid, according to the antibiogram, with analytical improvement and CRP decreasing to 308 mg/L.

However, on the tenth day, due to a recurrence of inflammatory markers (CRP 421 mg/L), a new septic workup was performed with urine and blood culture, and antibiotic therapy



Figure 1: Sagittal section of abdominal computed tomography (CT) with presacral collection measuring about 90 x 66 x 28.

was escalated to piperacillin/tazobactam. On the twelfth day of hospitalization, after the isolation of *Citrobacter braakii* in a blood culture, an abdominopelvic computed tomography was performed, showing thickening of the distal rectum and distal sigmoid, with no clear definition of the previous surgical anastomosis. On the posterior aspect of the rectosigmoid transition, there was a discontinuity with a maximum transverse extension of 10 mm and a longitudinal extension of 8 mm, communicating with a large presacral collection measuring about 90 x 66 x 28 mm, suggesting a probable abscess due to anastomotic dehiscence (Fig. 1).

The antibiotic therapy was changed to ertapenem for the newly isolated microorganism, and collaboration with interventional radiology was requested for abscess drainage. However, the patient's overall condition significantly deteriorated the following day, ultimately leading to his demise.

Discussion

The course of this patient highlights the important relationship between an unusual pathogen, *C. braakii*, in an immunocompromised patient with multiple comorbidities. To date, there are only a limited number of documented *C. braakii* infections reported in the literature. In a PubMed search by *Citrobacter braakii* published in English from 2000 up to 2023, only seven case reports were found. We could only obtain information about 6 of those cases, which are summarized in Table 1.⁵⁻¹¹

Along with our case, the patients' median age was 57 years (range: 38-81 years) with 62.5% of male sex, a

Table 1: Cases infected with *Citrobacter braakii* reported in PubMed from 2000 to 2023.

Case	Study	Age (years)	Sex	Diagnosis	Underlying disorders	Portal of entry	Treatment	Outcome
1	Gupta <i>et al</i> 2003 ⁵	48	F	Cellulitis	Renal transplant, diabetes mellitus	Probable BTFIT	LVFX + CLM -> LVFX + AZT	Recovered
2	Carlini <i>et al</i> 2005 ⁶	62	M	Peritonitis	Peritoneal dialysis	Peritoneum	CFT + TBC + CPFX	Recovered
3	Hirai <i>et al</i> 2015 ⁷	38	F	Bacteremia	Uterus cancer	Possible BTFIT	CMZ -> CPFX	Recovered
4	Yumoto <i>et al</i> 2017 ⁸	75	M	Bacteremia	Pancrectomy and right lobectomy for pancreatic and lung cancer	Probable BTFIT	MRP -> CFZ	Recovered
5	Seo <i>et al</i> 2019 ⁹	67	M	Bacteremia	Acute myeloid leukaemia	Probable BTFIT	CFP	Recovered
6	Tollkuci <i>et al</i> 2021 ¹⁰	43	M	Bacteremia	-	Probable BTFIT	MRP + AMK	Recovered
7	Prasanna <i>et al</i> 2021 ¹¹	41	F	CLABSI	B cell acute lymphoblastic leukemia	Skin	CFP -> LVFX	Recovered

A/C: amoxicillin/clavulanic acid; AMK: amikacin, AZT: aztreonam, BTFIT: bacterial translocation from the intestinal tract; CFP: cefepime, CFZ: ceftazidima, CLABSI: central line-associated bloodstream infection, CLM: clindamycin, CMZ: cefmetazole, CPFX: ciprofloxacin, CTX: ceftriaxone, ERP: ertapenem, F: female, LVFX: levofloxacin, M: male, MRP: meropenem, TAZ/PIP: tazobactam/piperacillin, TBC: tobramycin

younger population with gender discrepancy than that described by Hirai J *et al.*⁷ The most frequent diagnosis was bacteremia (5 of 8 cases, 62.5%) and the most frequent portal of entry was probable bacterial translocation from the intestinal tract, described in 6 (75%) of the cases. Only our patient died, but the cause of death (*C. braakii* infection or the other comorbidities) was undetermined.

In a study on the *Citrobacter* bacteremia in a Korean hospital, Lee R *et al* reported that most patients were elder, with a median age of 72 years, which was 15 years older than the average age of 55.6 years reported in the previous study by Kim *et al*, which is more compatible with our review.^{1,12} In the same report, Lee R *et al* found that 90% of the patients had at least one or more comorbidities, similar to previous reports. From these comorbidities, those that cause immunosuppression such as cancer, diabetes mellitus and alcoholism are the most reported in several papers.^{3,8}

Septicemia due to *C. braakii* is rare, but only one of the cases (case 7)¹¹ did not report it. In a previous study on the *Citrobacter* infections encountered at a tertiary university hospital, Samonis *et al* reported that the most common causative organism of septicemia was *C. freundii* (71.8%), followed by *C. koseri* (23.1%) and *C. braakii* (3.8%), and the most common types of infection were urinary tract infections (52.6%), followed by intra-abdominal (14.1%) and surgical site (7.7%).⁴ In another study, when only *C. braakii* was analyzed, intra-abdominal infection was the most common site of infection with 55.8% of the cases, followed by urinary tract infection (18.6%) and central line-associated infection (9.3%).¹

The antibiotic susceptibility results were only found in a few reports (case 3, 6, 7)^{7,10,11} and, including the present

case, all of them were resistant to beta-lactams and only one of them was resistant to carbapenem (case 6).¹⁰

To the best of our knowledge, this is the first case of a *C. braakii* bacteremia secondary to an abscess due to anastomotic dehiscence of a non-recent surgery. Several limitations should be addressed, since we were not able to drain the abscess and, therefore, confirm the presence of the same bacterium. For a better understanding of this pathogen, further reports should be published.

Conclusion

Citrobacter braakii may not be as extensively studied as other *Citrobacter* species, but it is an important microorganism in terms of understanding microbial diversity and antibiotic resistance patterns. Proper identification and antibiotic susceptibility testing are crucial for managing infections associated with this microorganism. Future research on *Citrobacter braakii* may focus on its genetic and molecular characteristics, its role in environmental microbiology, and its implications for human health. As antibiotic resistance remains a major concern, understanding the mechanisms of resistance in this bacterium can also be a focal point of research. ■

Declaração de Contribuição

AM, LF – Redação, revisão bibliográfica e do artigo

DD, HR – Redação e revisão do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

Contributorship Statement

AM, LF - Writing, bibliographical and article revision

DD, HR - Writing and revising the article
All authors approved the final version to be published

Responsabilidades Éticas

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.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Alexandra Machado smachado.alexandra@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

Rua Dr. Cândido Pinho 5, 4520-211 - Santa Maria da Feira

Recebido / Received: 2024/03/13

Aceite / Accepted: 2024/07/30

Publicado online / Published online: 2024/09/26

REFERENCES

1. Lee R, Choi SM, Jo SJ, Lee J, Cho SY, Kim SH, et al. Clinical Characteristics and Antimicrobial Susceptibility Trends in *Citrobacter* Bacteremia: An 11-Year Single-Center Experience. *Infect Chemother*. 2019;51:1-9. doi: 10.3947/ic.2019.51.1.1.
2. Bae SH, Kim SJ. Periungual Abscess Caused by *Citrobacter braakii* in a Patient with Chronic Paronychia. *Ann Dermatol*. 2016;28:528-9. doi: 10.5021/ad.2016.28.4.528.
3. Lai CC, Tan CK, Lin SH, Liu WL, Liao CH, Huang YT, et al. Bacteraemia caused by non-freundii, non-koseri *Citrobacter* species in Taiwan. *J Hosp Infect*. 2010;76:332-5. doi: 10.1016/j.jhin.2010.06.006.
4. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Kofteridis DP, Matthaiou DK, Sidiropoulou V, Maraki S, et al. *Citrobacter* infections in a general hospital: characteristics and outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:61-8. doi: 10.1007/s10096-008-0598-z.
5. Gupta R, Rauf SJ, Singh S, Smith J, Agraharkar ML. Sepsis in a renal transplant recipient due to *Citrobacter braakii*. *South Med J*. 2003;96:796-8. doi: 10.1097/O1.SMJ.0000051068.52066.E2.
6. Carlini A, Mattei R, Mazzotta L, Lucarotti I, Pioli R, Bartelloni A, et al. *Citrobacter braakii*, an unusual organism as cause of acute peritonitis in PD patients. *Perit Dial Int*. 2005;25:405-6.
7. Hirai J, Uechi K, Hagihara M, Sakanashi D, Kinjo T, Haranaga S, et al. Bacteremia due to *Citrobacter braakii*: A case report and literature review. *J Infect Chemother*. 2016;22:819-21. doi: 10.1016/j.jiac.2016.07.003.
8. Yumoto T, Kono Y, Kawano S, Kamoi C, Iida A, Nose M, et al. *Citrobacter braakii* bacteremia-induced septic shock after colonoscopy preparation with polyethylene glycol in a critically ill patient: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16:22. doi: 10.1186/s12941-017-0201-5.
9. Seo H, Manabe M, Ogata Y, Uchida T, Momose D, Sugano Y, et al. [Septic shock due to *Citrobacter braakii* following high-dose cytosine arabinoside therapy in a patient with acute myeloid leukemia]. *Rinsho Ketsueki*. 2018;59:492-4. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.59.492.
10. Tollkuci E, Myers R. *Citrobacter braakii* CLABSI in a hematopoietic stem cell transplant patient. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27:1792-4. doi: 10.1177/10781552211001423.
11. Prasanna V, Rana R, Daunaria DK, Patel NB. Bacteremia due to carbapenem-resistant *Citrobacter braakii*. *J Family Med Prim Care*. 2022;11:3395. doi: 10.4103/jfmppc.jfmppc_1685_21.
12. Kim BN, Woo JH, Ryu J, Kim YS. Resistance to extended-spectrum cephalosporins and mortality in patients with *Citrobacter freundii* bacteremia. *Infection*. 2003;31:202-7. doi: 10.1007/s15010-003-2176-8.

Remoção de Obstáculos: Reabilitação Respiratória de um Doente com DPOC Muito Severa durante o Internamento

Removing “Another Brick in the Wall”: Pulmonary Rehabilitation of a Patient with Very Severe COPD during Hospitalization

Bruno Cabrita¹ , Cláudia Santos¹, Sónia Silva¹, Eva Gonçalves¹, Raquel Oliveira²

Resumo:

A reabilitação respiratória é fundamental na doença pulmonar obstrutiva crónica. Contudo, poucos doentes realizam, pelo que deve ser considerado o início em internamento.

Descrevemos o caso de um doente do sexo masculino, 72 anos, com doença pulmonar obstrutiva crónica muito severa, apresentou agravamento de dispneia, astenia, hemoptises e arrepios. A radiografia torácica revelou uma opacidade redonda, com nível hidroaéreo, sugestiva de abscesso pulmonar. O doente foi internado e iniciou oxigenoterapia e piperacilina-tazobactam. Por ausência de resposta, foi escalado para meropenem e linezolid. O doente demonstrou uma evolução favorável e iniciou um programa de reabilitação respiratória. À data de alta, após 7 semanas de internamento, apresentava resolução do abscesso, melhoria da dispneia, ansiedade, depressão, autonomia e necessidade de oxigenoterapia, comparativamente ao estado basal.

Neste trabalho, os autores apresentam os benefícios significativos de implementar um programa de reabilitação respiratória durante o internamento.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica/reabilitaçãoHospitalização.

Abstract:

Pulmonary rehabilitation is fundamental for chronic obstructive pulmonary disease. However, few patients complete the intervention, and enrolling during hospitalization needs consideration.

We report the case of a 72-year-old male patient, with very severe chronic obstructive pulmonary disease, presented with aggravated dyspnea, fatigue, hemoptysis and shivering. Chest radiograph showed a round opacity, with air-fluid level, suggestive of lung abscess. The patient was hospitalized and began treatment with oxygen and piperacillin-tazobactam. The lack of response led to escalation of

therapy with meropenem and linezolid. The patient showed favorable response and a supervised pulmonary rehabilitation program was started. At discharge, after 7 weeks of hospitalization, he showed resolution of lung abscess and improved dyspnea, anxiety, depression, autonomy, and oxygen requirements compared to its baseline.

In this work, the authors present the significant benefits of implementing a pulmonary rehabilitation program during hospitalization.

Keywords: Hospitalization; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/rehabilitation.

Learning points

1. Pulmonary rehabilitation is an essential intervention for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), improving exercise capacity, quality of life, and reducing hospitalization and mortality.
2. Starting pulmonary rehabilitation during hospitalization can be beneficial, especially for patients who do not have access to outpatient programs.
3. Personalizing the pulmonary rehabilitation program, adjusting the intensity and exercises according to the patient's tolerance, is crucial for the effectiveness of the intervention and to avoid complications.
4. Patient satisfaction with the intervention and the absence of adverse events related to pulmonary rehabilitation reinforce the importance of including the patient's opinion in the planning and implementation of rehabilitation programs.

Introduction

Pulmonary rehabilitation (PR) is a fundamental treatment that reduces the disability of people with chronic lung diseases, hospital admissions and healthcare needs, improves symptoms, exercise capacity, self-management skills, quality of life and survival.¹⁻⁸ PR use tailored approaches that include physical exercise and educational components, nutritional and psychosocial support, to achieve behavioral change and long-term adherence to a healthy lifestyle.^{1,2,9-11} It should

¹Pulmonology Department, Hospital Santo André, Unidade Local de Saúde da Região de Leiria, Leiria, Portugal

²Nutrition Department, Hospital Santo André, Unidade Local de Saúde da Região de Leiria, Leiria, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.235>

be conducted by a multidisciplinary team, but the best protocol remains unknown.^{1,9} Despite the benefits, there are still multiple barriers in the delivery of PR, such as lack of referral, institutional conditions, access and other patient/professional-related barriers.⁷

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent dyspnea, cough, sputum and exacerbations.¹² It represents a major cause of morbidity and the third leading cause of mortality worldwide.^{6,12} PR has more evidence in patients with COPD and may be offered during a stable phase or shortly after an acute exacerbation (early PR), with benefits in quality of life, exercise capacity, length of hospitalization and hospital readmissions.^{2,3,13,14} However, only a minority of patients complete early PR, and starting during hospitalization may be the answer.¹⁵

Acute exacerbations of COPD are one of the most common reasons for emergency admission.^{5,7} They are associated with significant healthcare costs, morbidity and mortality.^{5-8,14} Patients report worsening of symptoms and comorbidities, leading to a significant decline in physical activity, muscle strength and health status, especially during hospitalization.^{8,16} Anxiety and depression - common comorbidities of COPD - are associated with a doubled risk of short-term hospital readmission.¹⁶ Therefore, PR has become an intervention of interest during exacerbations and hospitalization.^{5,14,16}

Studies regarding PR during hospitalization have demonstrated heterogeneous results.^{5,8,11} In fact, previous European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) Task Force recommendations were against the initiation of PR during hospitalization, with very low quality of evidence, due to increased mortality.¹⁶ However, early PR after an acute COPD exacerbation (within 3-4 weeks) can improve quality of life and

exercise capacity, especially in supervised interventions, and are suggested by the most recent ERS/ATS guidelines.⁵⁻⁷

In this work, the authors conducted a novel PR program in the Pulmonology Department, during the hospitalization of a patient with exacerbated very severe COPD, to assess the benefits.

Case Report

A 72-year-old male patient, followed in PR consultation due to very severe COPD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD] 4B, with post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second [FEV1] 22%) and chronic hypercapnic respiratory failure, with triple inhaled, long-term oxygen (1.5 L/min resting; 6 L/min walking) and bilevel positive airway pressure (BPAP) therapies, presented with aggravated dyspnea and fatigue, hemoptysis and shivering with 3 days evolution. He had diminished lung murmur and wheezing. Oxygen saturation was 93% (with oxygen 4 L/min). Chest radiograph showed a round opacity in the lower zone of the right hemithorax, with air-fluid level (Fig. 1). The patient was hospitalized for additional exams and treatment.

During hospitalization, the patient underwent additional exams. Thorax computed tomography (CT) scan showed a consolidation adjacent to a well-circumscribed air-fluid density in the right lower lung lobe, confirming a lung abscess. Blood tests showed increased C-reactive protein (64.6 mg/L). He began treatment with oxygen (4 L/min) and piperacillin-tazobactam.

After 10 days of treatment, he aggravated radiologically. Bronchofibroscopy showed residual blood from the right main bronchus and mucopurulent secretions. No microbiological agent was isolated from bronchoalveolar washing, sputum, blood or urine cultures. Treatment was escalated to meropenem

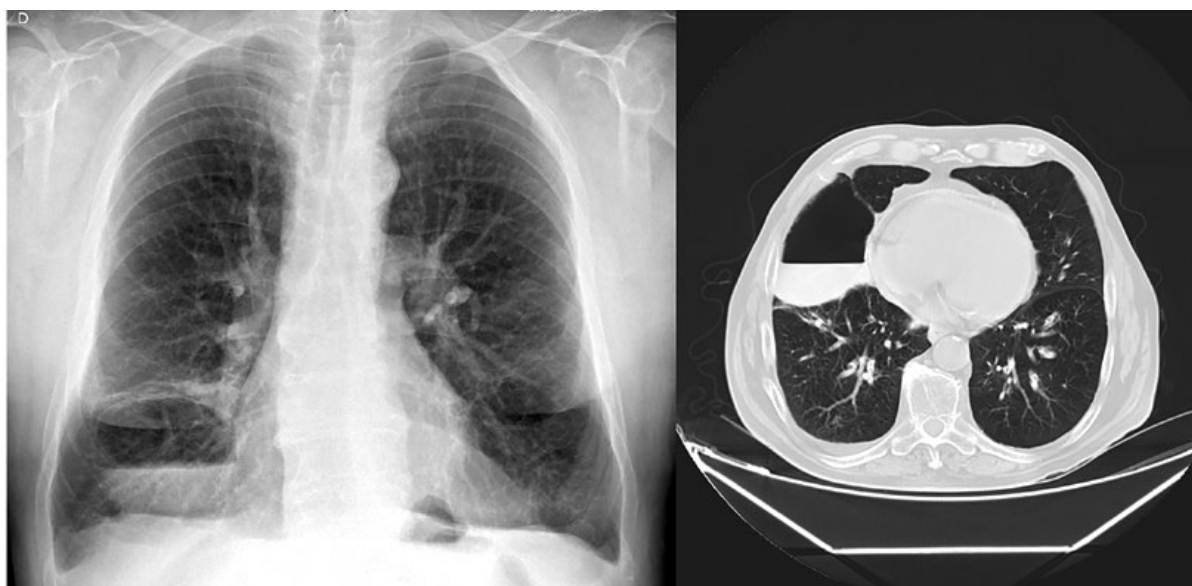


Figure 1: Lung abscess before treatment. Chest radiography (left picture), postero-anterior incidence, showing a round opacity in the lower zone of the right hemithorax, with air-fluid level. Thorax CT scan (right picture), showing bilateral emphysema, a round air-fluid densification in the right lower lung lobe, and a minimal right pleural effusion.



Figure 2: Lung abscess during treatment. Chest radiography (left picture), postero-anterior incidence, showing bilateral emphysema, a residual heterogeneous opacity in the lower zone of the right hemithorax, after 5 weeks of treatment. Thorax CT scan (right picture), showing a residual round air-fluid densification in the right lower lung lobe after 4 weeks of treatment, and also an aggravated moderate right pleural effusion in the context of heart failure.

and linezolid empirically. Surgical treatment or pleural catheter drainage were not considered adequate options.

The patient showed a favorable response to this treatment, with complete resolution of hemoptysis and progressive radiological improvement. When stable (after 12 days of treatment efficacy), a PR program was offered as an adjunct to medical treatment. An informed consent was obtained. The PR program was conducted for almost 4 weeks, at the Pulmonology ward, and included progressive exercise training, adjusted to his tolerance:

- Warm-up with breathing exercises (5 minutes);
- Upper body exercises, in a seated position, first without weights and then with 1 kg dumbbells (chest crosses, overhead raises, bicep curls);
- Lower body exercises, first without weights and then with 1 kg ankle weights (seated leg extensions, supported leg curls) and supported squats;
- Core exercises, in seated position, first without weights and then with 1 kg ankle weights (knee raises);
- Balance exercises (5 minutes);
- Walking 10-15 minutes/day.

PR was always supervised and the patient monitored. Oxygen saturation was kept >90%, heart rate target was up to 20 beats/minute above baseline. The Modified Borg scale target was 3-4. The patient rested 1-2 minutes between sets and used the pursed lip breathing technique. He performed the program 4-5 times/week. Sets of exercises varied between 1-3 (at the beginning and last week, respectively); repetitions varied between 8-12 (increased based on tolerance).

At discharge, after 7 weeks of hospitalization and 5 weeks of efficient antibiotic therapy, the patient showed a significant clinical, analytical and radiologic response (Fig. 2). He had no nosocomial infections and was discharged with better dyspnea, anxiety, depression and autonomy levels compared to his stable baseline (before the exacerbation and hospitalization), as well as fewer oxygen requirements (1 L/min at rest). Clinicians recommended the maintenance of a home-based program and regular follow-up in consultation. The inhaler technique was reviewed, and an action plan was given. He was very satisfied with the intervention and there were no adverse events related to PR. The results are described in Table 1.

Table 1: Pulmonary rehabilitation results. Baseline values refer to patients' state prior to the exacerbation and hospitalization.

Variables	Baseline	At discharge
mMRC	4	4
CAT	13	10
CFS	85	95
HADS	16	3
Anxiety score	9	1
Depression score	7	2
Blood gas (room air)		
pO ₂ (mmHg)	50	59
pCO ₂ (mmHg)	58	53
SatO ₂ (%)	87	94

mMRC, Modified Medical Research Council; CAT, COPD Assessment Test; CFS, Clinical Frailty Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; pO₂, partial pressure of oxygen; pCO₂, partial pressure of carbon dioxide; SatO₂, oxygen saturation.

Discussion

Lung abscess is a severe necrotic infection with a circumscribed area of pus, forming an air-fluid level inside a cavity.^{10,17,18} It can be secondary to other diseases, including bullous emphysema,^{10,18} as seen in this case. Most occur in elderly men,^{10,18} have polymicrobial etiology and are located in the right lower lung lobe,^{10,17} as represented. Treatment include prolonged broad-spectrum antibiotics,¹⁰ and surgery in severe cases.¹⁰ Despite the lack of referral, PR is also an important treatment adjunct.¹⁰ and was offered to this patient when significant clinical improvements and stability were evident. Lung abscess cases have an overall mortality that reaches up to 38.2%,¹⁰ however, PR contributed to improving the baseline health status (dyspnea, oxygen requirements, independence skills and mood) of this patient, and possibly to the low intercurrents observed despite a long hospital staying.

This patient had very severe COPD, and this disease carries a significant impact on the quality of life and physical activity,¹⁹ and PR has become a standard of care of treatment.¹⁹ Acute exacerbations are associated with worsening symptoms and muscle dysfunction, which limit exercise capacity, physical activity levels, autonomy and quality of life.⁵ All these outcomes were expected in this patient, but after PR and optimal medical treatment the authors verified and improvement in Clinical Frailty Scale and dyspnea levels.

Some studies have been conducted with early PR and it shows benefits and appears to be safe.⁵ A meta-analysis concluded that it was associated with improvements in the 6-minute walk test (6MWT), modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale and quality of life.¹⁴ However, a trial conducted by Greening *et al* with 389 patients, who began PR after 48 hours of hospital admission and continued a home-based program, for 6 weeks in total, observed no difference in readmission risk and a higher risk of death in the intervention group.⁵ This data has been extensively analyzed and there might have been significant bias, including: increased mortality risk unlikely related to PR (after 7 months); subtle differences between groups; insufficient differences of exercise stimulus between groups; very short inpatient intervention (median 3 sessions); unsupervised home-based program with low adherence.^{5,16} Also, per protocol analysis did not show significant differences in mortality.¹⁶ More recent randomized controlled trials have demonstrated that PR may be safely conducted during hospitalization, even in critically ill patients.¹⁶ Early PR should be initiated according to the stability of the patient,⁶ as we did in this case, which contributed to the safety of the intervention.

The main strength of this study is the addition of more data in favor of conducting PR during hospitalization in patients with exacerbated COPD, despite healthcare professionals concerns based on previous recommendations, which have been contributing to the avoidance of PR.¹⁶ The main

limitation is the lack of larger population. However, to our knowledge, there are no other studies offering PR during hospitalization of such severe COPD case. Due to the promising results achieved, the authors hope to develop larger studies and to conclude about the overall benefits of this intervention, which questionnaires and measurements are necessary to assess the long-term benefits. There is an urgent need to improve access to early PR and develop further research in this area.^{5,6,11,16}

In conclusion, a lung abscess is a severe pulmonary infection which may exacerbate COPD. PR is an important intervention to treat these patients and may be safely offered during hospitalization, as represented in this case. Further research in this area is required and may contribute to improve access to PR. ■

Declaração de Contribuição

BC, CS, SS, EG, RO - Participação no estudo, pesquisa bibliográfica, redação e revisão do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

BC, CS, SS, EG, RO - Participation in the study, bibliographical research, writing and revision of the article

All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

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.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Bruno Cabrita – bmcabrita@gmail.com

Pulmonology Department, Hospital Santo André, Unidade Local de

Saúde da Região de Leiria, Leiria, Portugal

Ria de Santo André, 2410-1897 Leiria

Recebido / Received: 2024/02/28

Aceite / Accepted: 2024/05/14

Publicado online / Published online: 2024/09/26

REFERENCES

- Morgan MD, Caverley PM, Clark CJ, Davidson AC, Garrod E, Goldman JM, et al. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation: Pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2001;56:827-34. doi: 10.1136/thorax.56.11.827.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:e13-64. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST.
- Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, Rochester CL, Garvey C, ZuWallack R, et al. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:e12-e29. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-146ST.
- McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD003793. doi: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.
- Jones SE, Barker RE, Nolan CM, Patel S, Maddocks M, Man WDC. Pulmonary rehabilitation in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2018;10:S1390-9. doi: 10.21037/jtd.2018.03.18.
- Lu HY, Chen CF, Lee DL, Tsai YJ, Lin PC. Effects of Early Pulmonary Rehabilitation on Hospitalized Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:881-93. doi: 10.2147/COPD.S397361.
- Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, Mazor KM, Priya A, Spitzer KA, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *JAMA*. 2020;323:1813-23. doi: 10.1001/jama.2020.4437.
- Machado A, Oliveira A, Valente C, Burtin C, Marques A. Effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease - A quasi-experimental pilot study. *Pulmonology*. 2020;26:27-38. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.05.004.
- Blervaque L, Préfaut C, Forthin H, Maffre F, Bourrelier M, Héraud N, et al. Efficacy of a long-term pulmonary rehabilitation maintenance program for COPD patients in a real-life setting: a 5-year cohort study. *Respir Res*. 2021;22:79. doi: 10.1186/s12931-021-01674-3.
- Kuhajda I, Zarogoulidis K, Tsirgogianni K, Tsavlis D, Kioumis I, Kosmidis C, et al. Lung abscess-etiology, diagnostic and treatment options. *Ann Transl Med*. 2015;3:183. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.07.08.
- Stefan MS, Pekow PS, Priya A, ZuWallack R, Spitzer KA, Lagu TC, et al. Association between initiation of pulmonary rehabilitation and rehospitalizations in patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:1015-23. doi: 10.1164/rccm.202012-4389OC.
- Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. *Lancet Respir Med*. 2023;11:18. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00494-5.
- Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD005305. doi: 10.1002/14651858.CD005305.pub4.
- Du Y, Lin J, Wang X, Zhang Y, Ge H, Wang Y, et al. Early pulmonary rehabilitation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *COPD*. 2022;19:69-80. doi: 10.1080/15412555.2022.2029834.
- Jones SE, Green SA, Clark AL, Dickson MJ, Nolan AM, Moloney C, et al. Pulmonary rehabilitation following hospitalisation for acute exacerbation of COPD: referrals, uptake and adherence. *Thorax*. 2014;69:181-2. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204227.
- Spruit MA, Singh SJ, Rochester CL, Greening NJ, Franssen FM, Pitta F, et al. Pulmonary rehabilitation for patients with COPD during and after an exacerbation-related hospitalisation: back to the future? *Eur Respir J*. 2018;51:1701312. doi: 10.1183/13993003.01312-2017.
- Loukeri AA, Kampolis CF, Tomos P, Papapetrou D, Pantazopoulos I, Tzagkaraki A, et al. Diagnosis, treatment and prognosis of lung abscess. *Pneumon*. 2015;1:54-60.
- Magalhães L, Valadares D, Oliveira JR, Reis E. Lung abscesses: review of 60 cases. *Rev Port Pneumol*. 2009;15:165-78.
- Corhay JL, Dang DN, Van Cauwenberge H, Louis R. Pulmonary rehabilitation and COPD: providing patients a good environment for optimizing therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:27-39. doi: 10.2147/COPD.S52012.

Endocardite Fúngica: Um Caso de Sucesso da Terapêutica Médica Isolada

Fungal Endocarditis: A Successful Case with Medical Therapy Alone

Jéssica Abreu¹ , Daniela Mateus¹ , Ema Leal², Ana Raquel Garrote² , Fernando Maltez² 

Resumo:

A endocardite fúngica é uma condição rara e potencialmente fatal, em geral causada pelas espécies *Candida* e *Aspergillus*. Incide maioritariamente em doentes imunossuprimidos, com história pregressa de endocardite, ou com próteses ou dispositivos intracardíacos. As terapêuticas antifúngicas e cirúrgicas são essenciais pelo intuito curativo e evicção de fenómenos embólicos. São raros os casos de sucesso tratados com terapêutica médica isolada.

Apresentamos um homem de 80 anos, portador de pacemaker, prótese valvular aórtica com endocardite bacteriana prévia (sem intervenção valvular, com substituição do pacemaker), internado por endocardite por *Candida metapsilosis*. Iniciou caspofungina e voriconazol com persistência de candidemia, alterando-se para anfotericina B e flucitosina, com posterior supressão crónica com itraconazol. Substituiu os elétrodos do pacemaker, porém sem intervenção valvular. Apesar de múltiplas intercorrências, teve alta com boa evolução e sem recorrência no seguimento em ambulatório.

Este caso questiona o papel da cirurgia valvular no doente com boa resposta à terapêutica antifúngica isolada, podendo esta última ser considerada tratamento curativo da endocardite fúngica.

Palavras-chave: Antifúngicos/uso terapêutico; *Candida*; Endocardite Bacteriana/terapêutica.

Abstract:

Fungal endocarditis is a rare and potentially fatal condition, usually caused by *Candida* and *Aspergillus* spp. There is a higher incidence in immunosuppressed patients, patients with previous endocarditis, prosthetic valves or intracardiac devices. Antifungal therapy and surgical approaches are essential as curative intention and to avoid embolic phenomenon. Success cases are rare with medical therapy alone.

We present an 80-years-old male patient with a pacemaker and prosthetic aortic valve, previously treated for

bacterial endocarditis (without valvular intervention, but with pacemaker replacement), who was diagnosed with fungal endocarditis due to *Candida metapsilosis*. Although caspofungin and voriconazole were started there was persistent candidemia, leading to the replacement of antifungal, namely liposomal amphotericin B and flucytosine. Chronic suppression with itraconazole followed. The patient was submitted for electrode replacement, but valve intervention was not performed. During the hospital stay, multiple complications occurred but he was discharged with good evolution and no recurrence on follow-up.

This case raises the question about the role of valvular intervention on patients whose medical therapy alone is sufficient and could be considered for curative intention for fungal endocarditis.

Keywords: Antifungal Agents/therapeutic use; *Candida*; Endocarditis, Bacterial/drug therapy.

Learning points

1. A endocardite fúngica em doente com imunossupressão pouco significativa é extremamente rara, notando a particularidade deste caso;
2. A terapêutica antifúngica com anfotericina B lipossómica pareceu mais eficaz para o tratamento da endocardite por *Candida metapsilosis*, em comparação a equinocandina iniciada primeiramente, mas o mecanismo desta resposta é desconhecido;
3. O tratamento conservador é pouco eficaz, necessita de monitorização analítica apertada e, conseqüentemente, internamentos prolongados. Porém, mostrou-se uma solução para este doente que não foi sujeito a intervenção cirúrgica.
4. A supressão crónica, atendendo a elevado risco de recidiva, foi iniciada com itraconazol, viabilizando a ausência de recidivas em três anos de seguimento em consulta.

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital de Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo, Vila Franca de Xira, Portugal

²Serviço de Doenças Infecciosas, Unidade Local de saúde de São José, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.237>

Introdução

A infeção fúngica da superfície endocárdica, de válvulas nativas, protésicas ou de dispositivos intracardíacos é incomum

(1% a 6%)¹ mas associa-se a elevada mortalidade, envolvendo taxas superiores a 50%.¹⁻³

A endocardite fúngica ocorre predominantemente em doentes imunodeprimidos ou com fatores de risco como endocardite prévia, presença de material protésico valvular, dispositivos intracardíacos, procedimentos invasivos ou submetidos a cirurgia recente.^{1,2} Devido ao aumento progressivo da realização deste tipo de procedimentos invasivos, tem-se notado o aumento da incidência desta patologia.¹

Os agentes etiológicos mais comumente responsáveis são estirpes de *Candida* spp., nomeadamente de *Candida albicans*.⁴

Uma vez que a clínica é inespecífica, o diagnóstico requer uma elevada suspeita clínica. A presença de febre e de um sopro cardíaco de novo são os sinais mais documentados. Eventos embólicos sépticos ou imunológicos parecem ser mais comuns na endocardite fúngica, comparativamente à bacteriana.³

Segundo as recomendações da Sociedade Americana de Doenças Infeciosas (IDSA)⁵ e da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas (ESCM),³ o tratamento da endocardite fúngica deve ser combinado (médico e cirúrgico). Estão bem documentadas a eficácia de equinocandinas e anfotericina B como indutores, e de azóis para a supressão crónica. Para os doentes não neutropénicos, uma equinocandina tem sido bem estudada como terapêutica inicial.⁵

A intervenção valvular na endocardite fúngica tem um papel curativo pelo controlo de foco e de complicações sistémicas, motivo pela qual o nível de evidência para cirurgia é comparável ao das endocardites bacterianas resistentes (recomendação forte, nível de evidência C^{3,7}).

A mortalidade da endocardite fúngica é elevada e não há evidência de que a terapêutica médica isolada seja superior à combinação com o tratamento cirúrgico. Os autores pretendem demonstrar um caso clínico de sucesso do tratamento de endocardite fúngica com terapêutica médica isolada com boa resposta sem necessidade de cirurgia valvular. Assim, questiona-se a necessidade de terapêutica cirúrgica como padrão de tratamento nos casos de endocardite fúngica que respondem ao tratamento médico.

Caso Clínico

Os autores apresentam o caso de um homem de 80 anos, com história pregressa de hipertensão arterial essencial, fibrilhação auricular permanente sob hipocoagulação, diabetes *mellitus* tipo 2 com neuropatia periférica, portador de pacemaker definitivo e de bioprótese aórtica por estenose valvular grave e síndrome de apneia obstrutiva do sono. Esteve internado um ano antes por endocardite bacteriana da válvula protésica por *Estafilococos epidermidis* resistente a meticilina (MRSE) com necessidade de substituição valvular e dos elétrodos do *pacemaker*, mantendo seguimento em consulta de Infeciologia e Cirurgia Cardiorácica.

Referenciado ao serviço de urgência pela consulta de infeciologia, onde referiu um quadro de febre diária vespertina (máximo 38,8°C), associada a calafrios e astenia com sete dias de evolução. Referia, igualmente, lombalgia com irradiação à cintura pélvica bilateral. Não apresentava outra sintomatologia associada, nomeadamente, tosse, dispneia, ortopneia, sintomas urinários ou alterações cutâneas. Não tinha realizado viagens recentes, contacto com animais ou outro contexto epidemiológico. Ao exame físico a destacar sopro sistólico grau III/VI audível em todo o precórdio (acentuado no foco aórtico) e edema bímaleolar com godet ++.

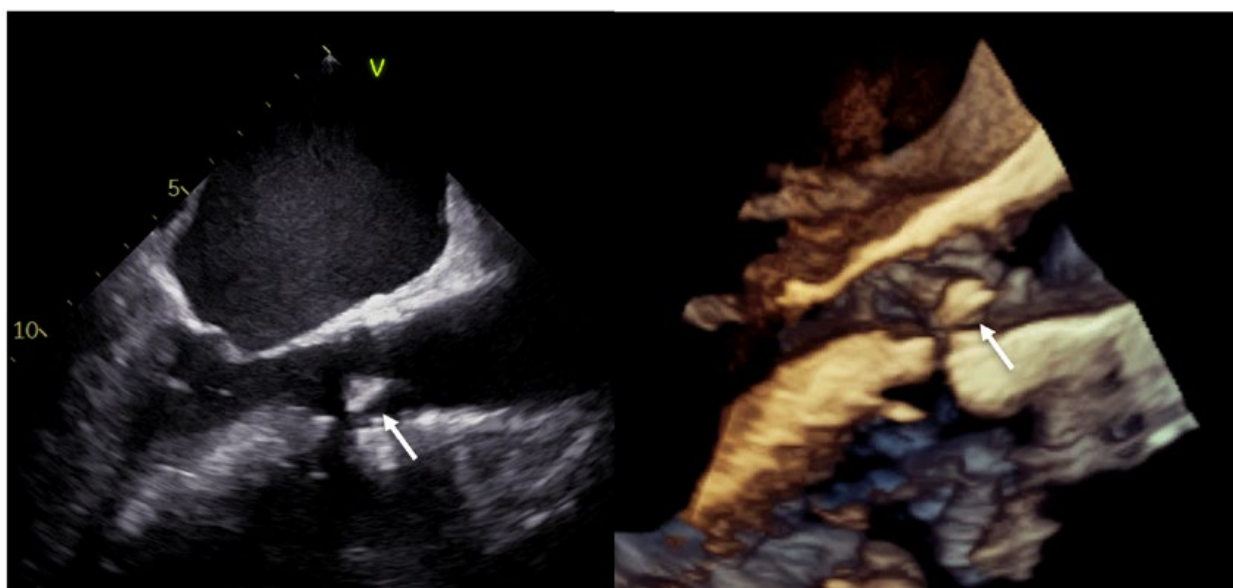
Do estudo complementar, a destacar anemia normocítica e normocrómica (hemoglobina 8,2 g/dL), trombocitopenia (11 7000/mm³), velocidade de sedimentação 5 mm/1^a h e proteína C reativa 58 mg/L. A radiografia torácica não apresentava alterações pleuroparenquimatosas agudas. Iniciou empiricamente ceftriaxona, gentamicina e vancomicina. Em internamento, realizou tomografia computadorizada (TC) lombossagrada que excluiu espondilodiscite e ecocardiograma transtorácico que levantou a suspeita de lesão vegetante da válvula protésica aórtica, confirmada por ecocardiograma transesofágico "prótese biológica de folhetos ligeiramente espessados, observando-se uma imagem sugestiva de vegetação 10,3 x 11,2 mm, associada à sigmoideia não coronária, muito móvel, e uma imagem de menores dimensões, não móvel, associada à sigmoideia coronária direita também sugestiva de vegetação; sem insuficiência valvular" (Figs. 1 e 2).

Dois dias depois obteve-se o isolamento nas hemoculturas de *Candida metapsilosis* sensível à anfotericina B, itraconazol, anidulafungina (E Teste 0,25) com resistência ao fluconazol, pelo que iniciou caspofungina e voriconazol.

As hemoculturas mostraram-se positivas durante mais de cinco semanas de terapêutica antifúngica, pelo que se optou por alterar para anfotericina B lipossómica e flucitosina. Esta última foi interrompida após oito dias por toxicidade hematológica (trombocitopenia grave).

A evolução ecocardiográfica seriada mostrou melhoria gradual do tamanho das lesões vegetantes, sem evidência de complicações locais, nomeadamente abscesso, pseudoaneurisma ou disfunção valvular. Como complicações da endocardite observaram-se somente pequenas lesões de Janeway e focos vasculíticos cerebrais.

Durante as diversas fases do tratamento médico, o caso foi sendo discutido com a cirurgia cardiorácica sobre a oportunidade de intervenção cirúrgica valvular. Desde cedo se considerou que, perante a idade e comorbilidades do doente, a relação risco/benefício não era adequada perante a sua sobrevida expectável. A ocorrência de múltiplas intercorrências e a resposta prolongada à terapêutica antifúngica reforçaram a opção de protelar, sucessivamente, a intervenção valvular.



Figuras 1 e 2: Ecocardiograma transesofágico evidenciando lesão acoplada à válvula aórtica.

Foi mantida a anfotericina B lipossômica durante um total de oito semanas, de modo a permitir, após estabilidade clínica, ao 97º dia de internamento, a substituição do *pacemaker* e respetivos elétrodos por via percutânea.

Iniciou posterior supressão crónica com itraconazol, que se considerou apropriado manter *ad eternum* tendo em conta não ter tido intervenção valvular concomitante.

O doente esteve internado durante 102 dias, tendo apresentado diversas intercorrências, nomeadamente, toxicidade farmacológica (trombocitopenia por toxicidade medular à flucitosina, doença renal crónica agudizada por nefrotoxicidade da vancomicina e/ou gentamicina, com necessidade de técnica dialítica intermitente) e múltiplas infeções nosocomiais (infeção por SARS-CoV-2 com necessidade de suporte ventilatório não invasivo, bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* produtora de *ESBL* - Betalactamases de largo espectro - e por *Enterococcus faecalis*, bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* associada ao catéter de diálise, cistite aguda por *Klebsiella pneumoniae* produtora de OXA 48).

O seguimento foi mantido em ambulatório sem recidiva de doença no espaço de três anos de vigilância, com autonomia e estabilidade das restantes patologias médicas (score 3 segundo a escala de fragilidade clínica).

Na Tabela 1, está representado o resumo clínico deste doente.

Discussão

A endocardite fúngica é uma entidade rara, afetando sobretudo doentes com fatores de risco. Nos agentes mais frequentes está incluída a *Candida albicans* e algumas subespécies não *albicans* (p.e. *parapsilosis*), que parecem ser patogénios nosocomiais relacionados com colocação de dispositivos invasivos e nutrição parentérica.⁵

A febre é a manifestação clínica mais frequente, embora inespecífica e insidiosa, podendo fazer-se acompanhar de sudorese noturna, mal-estar geral, perda de peso ou clínica sugestiva de insuficiência valvular (precordialgia, dispneia, edema pulmonar). Eventos embólicos sépticos ou deposição de imunocomplexos envolvendo a pele (lesões de Janeway, nódulos de Osler), cérebro, rins ou trato gastrointestinal parecem ser mais comuns, comparativamente, às endocardites bacterianas.³ Apesar de inespecífico podem apresentar aumento dos parâmetros de fase aguda.

Tabela 1: Resumo do quadro clínico relativo à endocardite fúngica.

Ecocardiograma	<ul style="list-style-type: none"> • Imagem sugestiva de vegetação 10,3 x 11,2 mm, associada à sigmoideia não coronária; • Sem disfunção valvular; ligeiro <i>leak</i> periprótese; • Insuficiência mitral moderada; hipertensão pulmonar (PSAP estimada 54 mmHg)
Envolvimento sistémico	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões de Janeway; • Focos vasculíticos cerebrais
Terapêutica antifúngica	<ul style="list-style-type: none"> • 31 dias caspofungina + voriconazol (efeito sinérgico); • 64 dias anfotericina B lipossômica + 8 dias flucitosina (efeito sinérgico); • Supressão crónica com itraconazol
Hemoculturas	Isolamento de <i>Candida metapsilosis</i> ; Estéreis após 6 semanas
Intervenção cirúrgica	Substituição do <i>pacemaker</i> e elétrodos; Não foi realizada substituição valvular

O crescimento é lento e a sensibilidade das hemoculturas (50%-75%)¹ é inferior à dos agentes bacterianos, pelo que a colheita de múltiplas amostras de sangue aumenta a possibilidade de identificação destes agentes.

Este caso reporta um doente de idade avançada, com prótese biológica aórtica, endocardite bacteriana prévia por agente multirresistente e portador de dispositivo cardíaco, reunindo diversos fatores de risco para endocardite fúngica. Para o tratamento da endocardite fúngica iniciou caspofungina, que se manteve durante cinco semanas. O fluconazol não foi uma opção alternativa de primeira linha ou como efeito sinérgico devido à resistência documentada (situação reportada pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças), a rondar os 7% dos casos de resistência, atribuível ao aumento da utilização dos azóis.⁶ Por este motivo, associou-se ao voriconazol, já que este mostrou uma atividade sinérgica semelhante à observada com o fluconazol.⁶

A segunda linha terapêutica com anfotericina B lipossómica foi iniciada dada a persistência da candidémia, tendo-se associado a flucitosina pela sua ação sinérgica.

No tratamento da endocardite fúngica, além da terapêutica médica, é aconselhada a cirurgia em regime urgente ou eletivo, com recomendação forte e nível de evidência C, segundo as recomendações europeias.^{3,7} Igualmente, no caso de infeção de válvula protésica, as recomendações apresentam robustez, constituindo, assim, um motivo para a referenciação a cirurgia cardiotorácica.⁷

A cirurgia tem intuito curativo e apresenta o mesmo nível de evidência que nas endocardites bacterianas resistentes (recomendação forte, nível de evidência C),^{3,7} pelo seu alto risco embólico, complicações e elevada recorrência.

Após substituição valvular, o tratamento antifúngico deve ser mantido por, pelo menos, seis semanas ou por um período superior na presença de abscesso perivalvular ou outras complicações (recomendação forte, baixo nível evidência).^{5,7} Neste caso, perante a expectativa de intervenção cirúrgica valvular, apesar da relutância quanto à intervenção por parte da cirurgia cardiotorácica, o tratamento com anfotericina foi prolongado durante dois meses.

Aconselha-se a terapêutica antifúngica, nos casos de endocardite de válvula protésica, com duração de seis semanas,³⁻⁵ fazendo-se acompanhar de monitorização ecocardiográfica e culturas seriadas. Ainda está por determinar de forma consensual, a duração de terapêutica na ausência de intervenção valvular. Contudo, alguns autores recomendam a supressão crónica para prevenção de recorrência,^{1,2,5,8} opção que foi seguida neste caso.

Dada a elevada probabilidade de recorrência, é importante o seguimento a longo prazo. No caso em questão com um *follow-up* de três anos pode considerar-se um caso de sucesso.

Conclusão

A endocardite infecciosa fúngica tem um risco embólico superior ao que se verifica na endocardite bacteriana, pelo que o tratamento cirúrgico é indicação de primeira linha para resolução curativa. Apesar da morbimortalidade elevada em doentes com endocardite fúngica não operados, este caso traduz uma resposta favorável à terapêutica médica isolada, perante diversos fatores de risco e preditores de mau prognóstico. Pondera-se assim se esta estratégia terapêutica com intuito curativo e, em casos selecionados, poderá ser suficiente, reduzindo os riscos inerentes à intervenção cirúrgica valvular. ■

Declaração de Contribuição

JA – Conceção, aquisição, análise e interpretação e acompanhamento do caso, preparação do manuscrito.

DM – Conceção, análise e interpretação de dados. Preparação do manuscrito.

EL, AG, FM – Análise e interpretação do caso, acompanhamento do caso e consultadoria

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

Contributorship Statement

JA - Design, acquisition, analysis and interpretation and monitoring of the case, preparation of the manuscript.

DM - Conception, analysis and interpretation of data. Preparation of manuscript.

EL, AG, FM - Analysis and interpretation of the case, follow-up of the case and consultancy.

All authors approved the final version to be published

Responsabilidades Éticas

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.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Jéssica Abreu - jessicaaraciabreu@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo, Vila Franca de Xira, Portugal

Estrada Carlos Lima Costa, nº 2, Povos – 2600-009 Vila Franca de Xira

Recebido / Received: 2024/03/21

Aceite / Accepted: 2024/08/09

Publicado online / Published online: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

- Jamil Y, Akinleye A, Mirzaei M, Lempel M, Farhat K, Pan S. Candida endocarditis: Update on management considerations. *World J Cardiol.* 2023;15):469-78. doi: 10.4330/wjc.v15.i10.469.
- Rivoisy C, Vena A, Schaeffer L, Charlier C, Fontanet A, Delahaye F, et al. Prosthetic Valve Candida spp. Endocarditis: New Insights Into Long-term Prognosis-The ESCAPE Study. *Clin Infect Dis.* 2018;66:825-32. doi: 10.1093/cid/cix913.
- 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2023;44:3948–4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.
- Kauffman MD. Candida endocarditis and suppurative thrombophlebitis. UpToDate. [accessed 5 February 2022] Available at: <https://www.uptodate.com/contents/candida-endocarditis-and-suppurative-thrombophlebitis>
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.
- Yang Q, Liu Z, Wang Y, Xie J, Zhang K, Dong Y, et al. In vitro synergistic antifungal activities of caspofungin in combination with fluconazole or voriconazole against Candida species determined by the Etest method. *Int J Infect Dis.* 2022;122:982-90. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.056.
- Wang A, Fosbøl EL. Current recommendations and uncertainties for surgical treatment of infective endocarditis: a comparison of American and European cardiovascular guidelines. *Eur Heart J.* 2022;43:1617-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehab898.
- Sahra S, Javed A, Jahangir A, Thind SK. Pharmacological options for Candida albicans Endocarditis at the roadblock with irrecoverable prosthetics and drug interactions: a case report and review of literature. *BMC Infect Dis.* 2023;23:304. doi: 10.1186/s12879-023-08267-z.

Entre o Milagre da Vida e a Complexidade da Doença: Embolia Líquido Amniótico

Between the Miracle of Life and the Complexity of the Disease: Amniotic Fluid Embolism

Juliana Carneiro¹ , Cristina Coxo² , Miguel Castelo-Branco² 

Palavras-chave: Embolia de Líquido Amniótico; Gravidez.

Keywords: Embolism, Amniotic Fluid; Pregnancy.

Nulípara, 29 anos, parto distócico com ventosa e fórceps. Após o parto, apresentou-se com palidez mucocutânea e lipotimia corrigida com Trendelenburg e fluidoterapia. Analiticamente, anemia aguda (Hb 6,1 g/dL, N > 12,0 g/dL) e trombocitopenia (Pla_q 84 000/L, N > 150 000/L). Realizadas duas unidades concentrados de eritrócitos e proteínas coagulantes. Posteriormente, apresentou hipotensão arterial (PA 80/40 mmHg), taquicardia sinusal (148 bpm) e dessaturação periférica, necessitando de terapêutica de suporte e oxigenoterapia. Foi realizada tomografia computadorizada (TC) que evidenciou características sugestivas de embolia de líquido amniótico (Figs. 1 e 2). A Sociedade Americana de Medicina Materno-Fetal estabeleceu critérios para o diagnóstico de embolia por líquido amniótico: colapso cardiopulmonar, hipotensão com hipóxia, coagulação intravascular disseminada e sintomas durante o trabalho de parto. É importante ressaltar a ausência de febre durante o trabalho de parto.¹ Pode, contudo, haver variações na apresentação clínica.^{1,2} Assim, confirmamos a presença de uma complicação séria relacionada com a gestação, ressaltando a importância de uma investigação completa para o esclarecimento do quadro. ■

Declaração de Contribuição

JC – Redação do manuscrito e aquisição de dados
CC – Contribuição para o diagnóstico e seguimento
MCB – Parte essencial da discussão multidisciplinar
Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

Contributorship Statement

JC - Manuscript writing and data acquisition
CC - Contribution to diagnosis and follow-up

¹Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Cova da Beira, Covilhã, Portugal

²Medicina Intensiva, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal

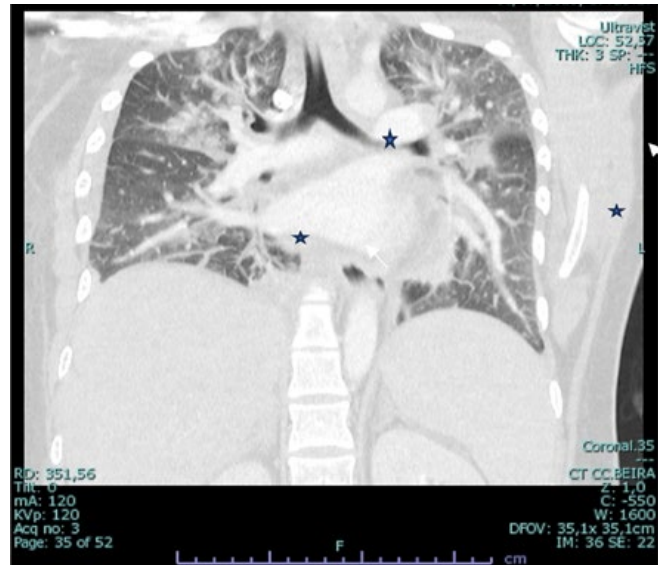


Figura 1: TC tórax em plano coronal, evidenciando proeminência dos ramos das artérias pulmonares e ramos segmentares e subsegmentares (estrela) e áreas em vidro despolido com distribuição peribroncovascular (seta branca).

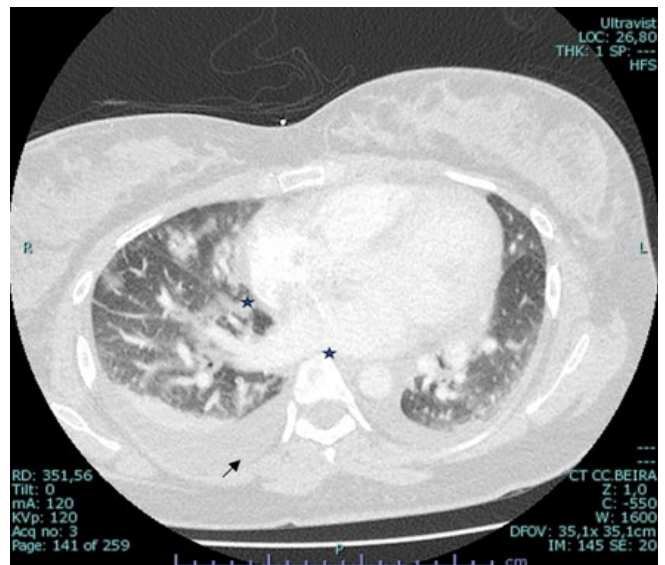


Figura 2: TC tórax em plano transversal, proeminência dos ramos das artérias pulmonares e ramos segmentares e subsegmentares (estrela) e áreas de atelectasias subsegmentares no pulmão, bases e fenômenos de estase nos lobos inferiores (seta preta).

MCB - Essential part of the multidisciplinary discussion
All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

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.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained. Provenance and

Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Juliana Carneiro - juliana.silva.carneiro@gmail.com

Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Cova da Beira, Covilhã, Portugal

Alameda Pêro da Covilhã, 6200-251- Covilhã

Recebido / Received: 2024/03/18

Aceite / Accepted: 2024/4/18

Publicado online / Published online: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

1. Haftel A, Chowdhury YS. Amniotic Fluid Embolism. 2023 Jul 3. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023.
2. Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, Smiley RM, Bracey AW, et al. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:408-12. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.037.

Uma Tríade Rara: Síndrome de Plummer Vinson A Rare Triad: Plummer Vinson Syndrome

Ana Isabel Oliveira , Carolina Gomes , Bruno Ferreira , Yahia Abuowda 

Palavras-chave: Síndrome de Plummer Vinson/diagnóstico por imagem.

Keywords: Plummer-Vinson Syndrome/diagnostic imaging.

Mulher indiana de 41 anos, residente em Portugal há 2 anos, apresentava anemia microcítica e hipocrômica há um ano, manifestando sintomas de cansaço, disfagia e perda de peso (~10 kg). No serviço de urgência, apresentava anemia (Hb 6 g/dL) e deficiência de ferro (sideremia 13 pg/dL; ferritina <1,98 ng/mL). A endoscopia digestiva alta (EDA) revelou um anel estenótico no terço superior, sugerindo síndrome de Plummer-Vinson.

Submetida a nova endoscopia digestiva alta constatando-se, abaixo do anel cricofaríngeo, duas estenoses condicionadas por membrana mucosa circunferencial, com cerca de 9 mm (Fig. 1); foi submetida a dilatação sem complicações. (Fig. 2). Sem evidência de atipias/lesões suspeitas. Posteriormente avaliada em consulta, já sem queixas de disfagia e com melhoria analítica.

A síndrome de Plummer-Vinson, também conhecida como síndrome de Paterson-Brown-Kelly, é rara e caracteriza-se pela tríade - disfagia, anemia ferropénica e membranas esofágicas; que obstruem parcialmente o esófago.^{1,2} Afeta predominantemente mulheres de meia-idade. A causa exata é desconhecida, mas acredita-se que seja multifatorial, envolvendo deficiências nutricionais, predisposição genética e fatores ambientais.^{2,3}

Esta síndrome, apesar de rara, deve ser reconhecida precocemente dada a sua associação com risco aumentado de carcinoma de células escamosas do trato gastrointestinal superior. A dilatação atempada, bem como a correção dos défices nutricionais são cruciais.^{1,4} ■

Declaração de Contribuição

AO, CG, BF – Recolha de dados, investigação, colheita de imagens, redação do manuscrito e aprovação da versão final

YA - Revisão do manuscrito e aprovação da versão final

Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

Serviço de Medicina Interna, Hospital de Vila Franca de Xira, Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo, Vila Franca de Xira, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.241>

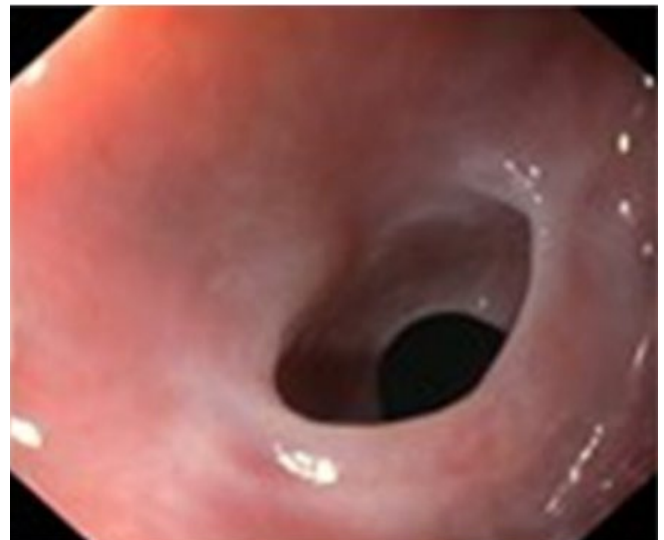


Figura 1: Endoscopia digestiva alta – Presença de estenoses condicionadas por membrana mucosa circunferencial.



Figura 2: Endoscopia digestiva alta- pós dilatação.

Contributorship Statement

AO, CG, BF - Data collection, research, image collection, writing of the manuscript and approval of the final version

YA - Revision of the manuscript and approval of the final version

All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

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.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained. Provenance and

Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2024. Re-utilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Ana Isabel Oliveira - anaisabeloliveira.88@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Hospital de Vila Franca de Xira, Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo, Vila Franca de Xira, Portugal
Estrada Carlos Lima Costa, nº 2, Povos, 2600-009 – Vila Franca de Xira

Recebido / Received: 2024/04/09

Aceite / Accepted: 2024/06/20

Publicado online / Published online: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

1. Verma S, Mukherjee S. Plummer-Vinson Syndrome. [Updated 2023 Feb 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538306/>.
2. Herlihy JD, Badhiwala V, Padilla O, Diaz J, McCallum R. Plummer-Vinson syndrome: a time for redefinition and new perspectives. *Gastrointest Disord*. 2020; 2:408-14. doi: 10.3390/gjdisord2040037.
3. Liu CC, Lin YS. Plummer-Vinson Syndrome. *Ear Nose Throat J*. 2019;98:259-60. doi: 10.1177/0145561319850412.
4. Binet Q, Delorme A. Plummer-Vinson Syndrome. *N Engl J Med*. 2024;390:652. doi: 10.1056/NEJMicm2309721.

Calcifilaxia: Uma Causa Rara de Ulceração dos Membros Inferiores Calciphylaxis: A Rare Cause for Lower Extremities Ulceration

João Carvalho , André Resendes Sousa , Maria Eduarda Comenda 

Palavras-chave: Calcifilaxia; Membro Inferior; Pé; Perna; Úlcera Cutânea.

Keywords: Calciphylaxis; Foot; Leg; Lower Extremity; Skin Ulcer.

Mulher de 68 anos, com polimialgia reumática com cerca de dez anos de evolução sob leflunomida, metotrexato e corticoterapia há quatro anos, atualmente sob prednisolona 7,5 mg/dia (inicialmente 60 mg/dia). Admitida na enfermaria de Medicina Interna por infecção com ponto de partida em úlceras dolorosas e firmes à palpação da perna e dorso do pé direitos, (Figs. 1 e 2) com vários meses de evolução, de etiologia a esclarecer, com melhoria após antibioterapia dirigida. Para estudo complementar foi realizada biópsia das lesões, que revelou ulceração focal da epiderme e fibrose da derme e pânículo adiposo com calcificação da parede de vaso de médio calibre sem fenómenos de vasculite, sugestivo de calcifilaxia. A calcifilaxia é uma condição rara que se apresenta com necrose cutânea caracterizada histologicamente pela calcificação das arteríolas e capilares da derme e tecido adiposo subcutâneo.¹ Embora a maioria dos casos ocorra associada à doença renal crónica em fase terminal estão descritos casos em doentes sem doença renal associados a estados de hipercoagulabilidade² e ao uso de fármacos como varfarina³ e glucocorticóides sistémicos como na doente apresentada.⁴ A terapêutica foca-se no tratamento da dor e lesões cutâneas e correção de alterações iónicas e hormonais.⁵ ■

Declaração de Contribuição

JC, ARS – Conceção, desenho, recolha de dados e redação do artigo

MEC – Revisão do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

Contributorship Statement

JC, ARS - Conception, design, data collection and writing of the article

MEC - Revision of the article

All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

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

Serviço de Medicina Interna, Hospital Lusíadas, Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.245>



Figura 1: Lesões de calcifilaxia no dorso do pé direito.



Figura 2: Lesões de calcifilaxia na face anterior da perna direita.

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

João Carvalho - jbcarvalho@campus.ul.pt

Serviço de Medicina Interna, Hospital Lusíadas, Lisboa, Portugal

Rua Abílio Mendes, 1500-458 - Lisboa

Recebido / Received: 2024/04/02

Aceite / Accepted: 2024/06/21

Publicado online / Published online: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

1. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018;378:1704-14. doi: 10.1056/NEJMra1505292.
2. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1139-43. doi: 10.2215/CJN.00530108.
3. Galloway PA, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron*. 2015;129:197-201. doi: 10.1159/000371449.
4. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:569-79. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.065.
5. Harris C, Kiaii M, Lau W, Farah M. Multi-intervention management of calcific uremic arteriopathy in 24 patients. *Clin Kidney J*. 2018;11:704-9. doi: 10.1093/ckj/sfy007.

Tumefacção Cervical Exuberante: Um Caso Raro de Schwannoma Cervical Gigante

Exuberant Cervical Tumefaction: A Rare Case of A Giant Cervical Schwannoma

Mafalda Leal ^{ID}, Beatriz Sampaio ^{ID}, Inês Urmal ^{ID}, Felisbela Gomes ^{ID}, Sofia Salvo ^{ID}

Palavras-chave: Neoplasias da Cabeça e do Pescoço; Neurilemoma.

Keywords: Head and Neck Neoplasms; Neurilemmoma.

Mulher de 85 anos de idade, sem seguimento médico regular, com diagnósticos conhecidos de hipertensão arterial e neurimona cervical (2000). Recorre ao serviço de urgência por quadro de dor e diminuição progressiva da mobilidade cervical. Refere quadro com vários anos de evolução, com aumento progressivo no último ano associando-se redução da mobilidade. Negava outra sintomatologia acompanhante. À observação no serviço de urgência com volumosa massa cervical anterolateral esquerda, não aderente a planos superficiais ou profundos, de consistência dura, com 20x12 cm (Fig. 1-A). Realizou ressonância magnética (RM)



Figura 1: Massa Cervical.

Serviço de Medicina 2.1, Hospital Santo António dos Capuchos, Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.253>

(Fig. 1-B) para melhor caracterização que revelou volumosa lesão ocupante de espaço intracanal epidural esquerda e foraminal de C4 e C5 com comunicação do trajeto da raiz nervosa de C5, sugestiva de schwannoma. A citologia confirmou o diagnóstico e excluiu transformação maligna, encontrando-se a aguardar cirurgia.

Os schwannomas cervicais são tumores raros (incidência estimada de 0,4/100 000 pessoas por ano¹), habitualmente benignos e com origem na bainha de mielina dos nervos,² fazendo diagnóstico diferencial com outros tumores do sistema nervoso central como neurofibromas.

Localizam-se na região da cabeça e pescoço em 25% a 45% dos casos e têm um crescimento lento, sendo incomum a sua transformação maligna³ (< 5%), tal como o caso apresentado. O seu crescimento pode provocar dor ou limitar a mobilidade local, sendo os défices neurológicos raros.⁴ A resseção cirúrgica total é o tratamento de eleição nesta patologia,² sendo a taxa de recorrência inferior a 5% após excisão completa. ■



Figura 2: Imagem de RM.

Declaração de Contribuição

ML, BS, IU, FG, SS – Elaboração e revisão do artigo
Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

Contributorship Statement

ML, BS, IU, FG, SS - Drafting and revising the article
All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

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.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained. Provenance and

Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Mafalda Leal - anamafaldaleal@gmail.com

Serviço de Medicina 2.1, Hospital Santo António dos Capuchos, Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa, Portugal

Alameda Santo António dos Capuchos, 1169-050 Lisboa

Recebido / Received: 2024/05/03

Aceite / Accepted: 2024/07/10

Publicado online / Published online: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

1. Airlangga PA, Prijambodo B, Hidayat AR, Benedicta S. Schwannoma of the upper cervical spine--a case report. *Chin J Traumatol*. 2019;22:368-72. doi: 10.1016/j.cjtee.2019.07.005.
2. Rodrigues H, Silva P I, Tavares S, André C, Mendes B, Antunes L. Schwannoma cervical - A propósito de dois casos clínicos. *Rev Port Otorrinolaringol Cir Cabeça Pescoço*. 2012;50:77-9. doi: 10.34631/sporl.139
3. Xing MH, Sandler ML, Tuttle MR, Khorsandi A, Samankan S, Mundi N, et al. Abnormal growth rate of a benign cervical sympathetic chain schwannoma. *Otolaryngol Case Rep*. 2021;19:100295. doi: 10.1016/j.xocr.2021.100295.
4. Vacas Muñoz I, Ruiz Molina I, Gallardo Ávila A. Schwannoma of the cervical plexus in a 76-year-old woman. *Med Clin*. 2020;154:194. doi: 10.1016/j.medcli.2019.02.010.



SPMI
Sociedade Portuguesa
de Medicina Interna