

Hospital Beatriz Ângelo – Serviço Gastreenterologia



SÍNDROME FEBRIL EM DOENTE COM DOENÇA DE CROHN SOB TERAPÊUTICA BIOLÓGICA

**Palmela C., Costa Santos M. P., Fidalgo C., Glória L., Tavares R.,
Rodrigues P., Grilo A., Aguiar M., Cravo M.**

21-11-2015

Caso Clínico

- ♂, 37 anos, melanodérmico, estafeta, natural e residente Loures, não fumador

2005

2008



- Diagnóstico **Doença de Crohn**,
classificação Montreal **A2 L3 B1 p-**
- Iniciou **azatioprina**

- Adicionado **adalimumab**
(rastreio tuberculose latente
negativo)



Remissão clínica

Caso Clínico

Abril/2015

3 semanas



SUG HBA

- **Febre** (TA máx 39,5°C)
- ✗ Sem queixas focalizadoras de órgão
- EO: sopro sistólico aórtico grau II/VI, sem outras alterações

Hb (g/dL)	13,5	AST (U/L)	25
Leucócitos	7.500	ALT (U/L)	30
PCR (mg/dL)	7,54	GGT (U/L)	48

Urina II e Rx tórax
sem alterações

Suspensos azatioprina e adalimumab

Caso Clínico

Abril/2015

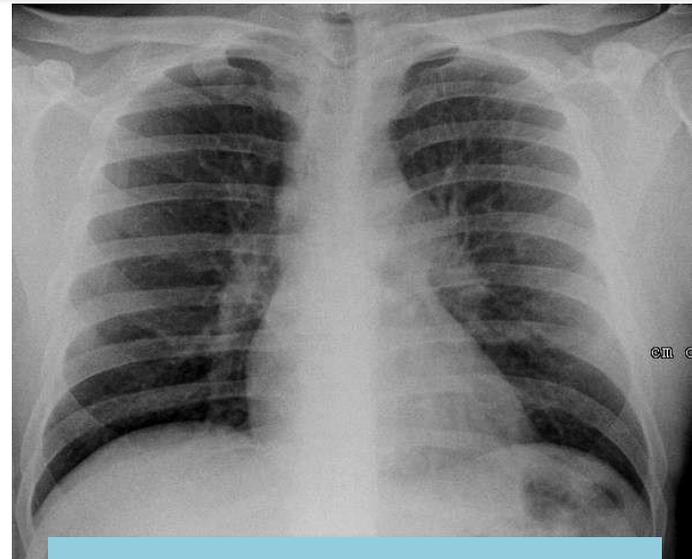


- **Persistência febre** (TA máx 39,5°C)
- **Tosse seca**

Hemoculturas	Negativas
Urocultura	Negativa

Ecocardiograma TT

- ▶ Sem vegetações



Amoxiclav + azitromicina

Caso Clínico

Abril/2015

Maio/2015

SUG

10 dias

Consulta MI

SUG

5 semanas

- **Febre** (TA máx 39,5°C)
- **Tosse** seca
- ✗ Sem diarreia, dor abdominal, perdas hemáticas, dispneia, queixas urinárias

Exame Objetivo

- Orientado ET, febril (**39,6°C**), bom estado geral, anictérico
- **Polipneico, dependente de aporte de O2**, AP raros **fervores** bibasais
- Abdómen sem alterações
- Sem adenopatias periféricas palpáveis, sem lesões cutâneas
- Sem sinais meníngeos

Caso Clínico

Laboratório

FiO2 21%

Hb (g/dL)	10,2
VGM / HGM	70 / 23
Leucócitos	5.100
Plaquetas	187.000
INR	1,25
Creatinina (mg/dL)	0,71
PCR (mg/dL)	21,14

Bil total/conj (mg/dL)	0,36 / 0,26
AST (U/L)	79 (↑2x)
ALT (U/L)	99 (↑2x)
FA (U/L)	697 (↑5x)
GGT (U/L)	1186 (↑12x)
LDH (U/L)	802

pH	7,47
pCO ₂	29
pO ₂	60
HCO ₃ ⁻	21,1
SatO ₂	92%
Lactatos	7

Ag urinários *Pneumococcus* e *Legionella*

Negativos

Caso Clínico

Radiografia de tórax

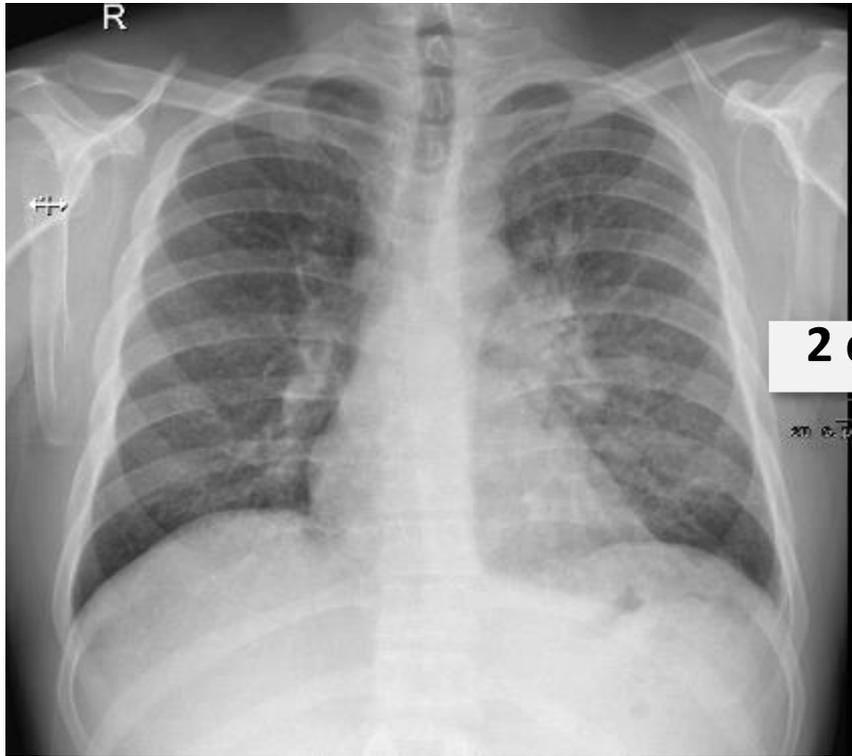


- ▶ **Hipotransparência** para-hilar esquerda e **reforço intersticial**

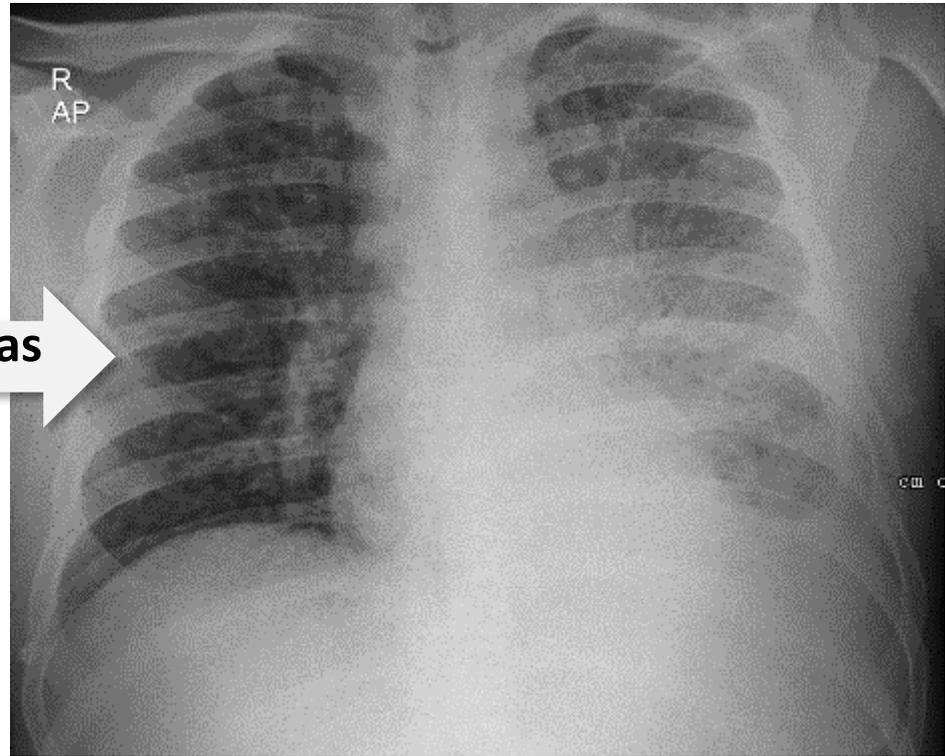
INTERNAMENTO

Ceftriaxone + azitromicina

Caso Clínico

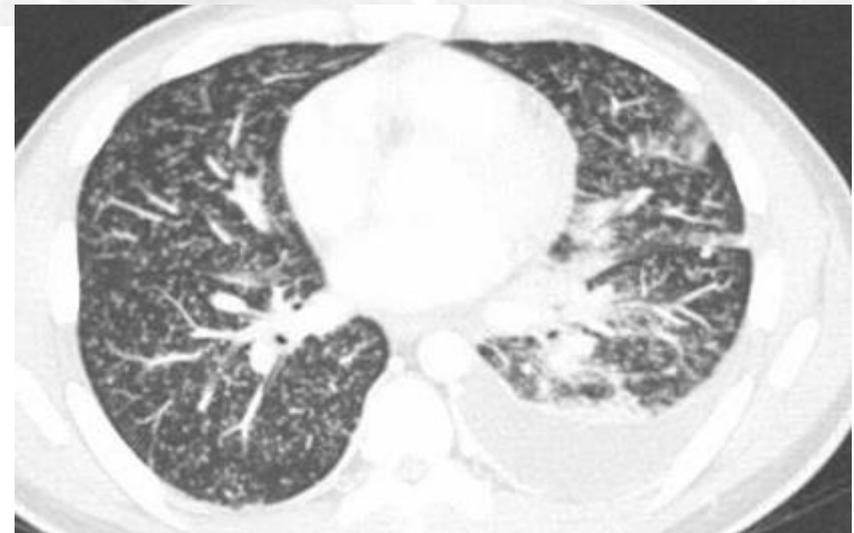
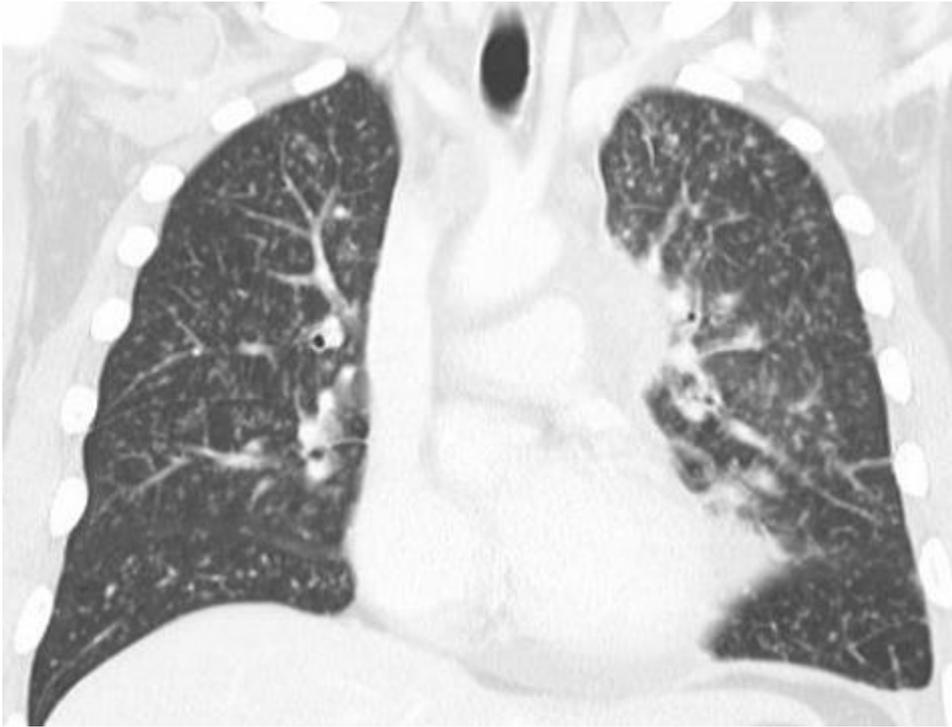


2 dias



Caso Clínico

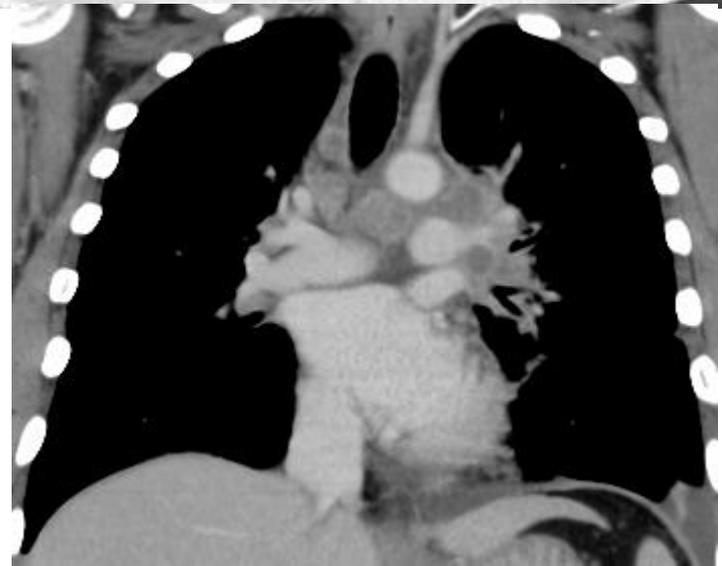
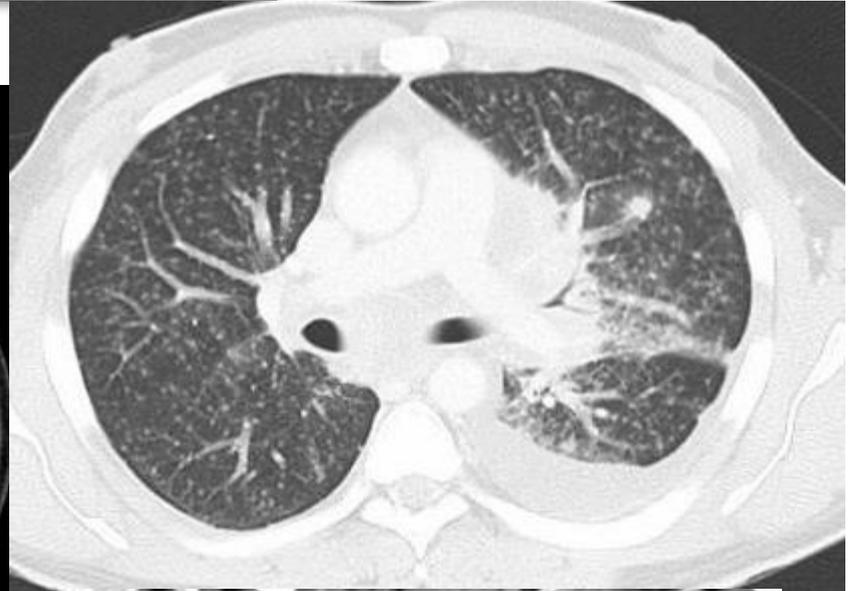
TC TAP



- ▶ **Infiltrado parenquimatoso bilateral, predominantemente micronodular, miliar e difuso**

Caso Clínico

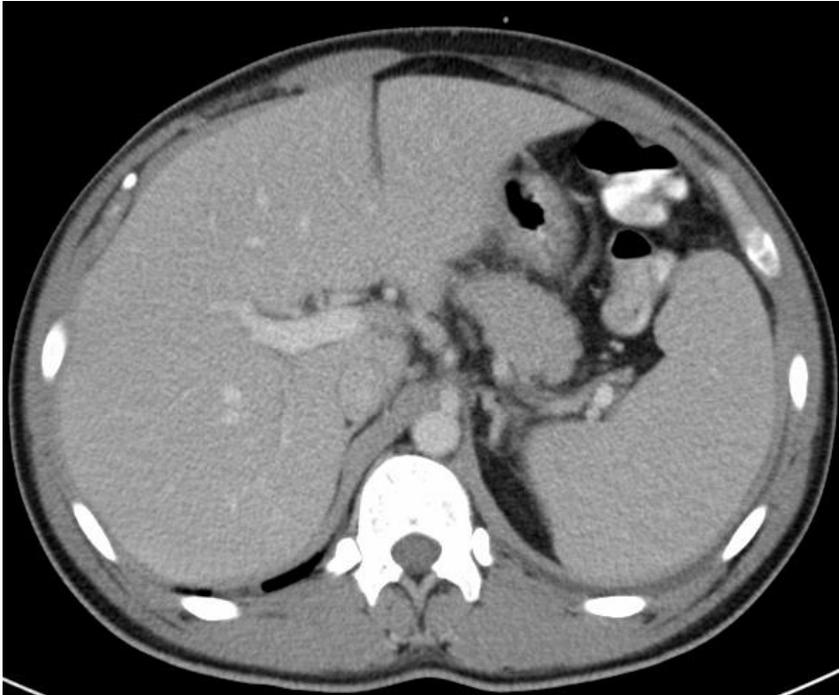
TC TAP



- ▶ **Derrame pleural esquerdo**
- ▶ **Zonas de aumento da espessura da pleura**
- ▶ **Múltiplas adenopatias mediastínicas**

Caso Clínico

TC TAP



- ▶ **Hepatomegalia** de contornos regulares e parênquima homogêneo, VB não dilatadas
- ▶ **Esplenomegalia** homogênea
- ▶ **Adenopatias** do tronco celíaco

Resumo

♂ , 37 anos, Doença de Crohn sob azatioprina e adalimumab

- **Síndrome febril** 5 semanas de evolução + **tosse seca** + **hipoxémia grave**
- Sem resposta a AB

Anemia, citocolestase

TC: infiltrado miliar difuso, hepatoesplenomegalia

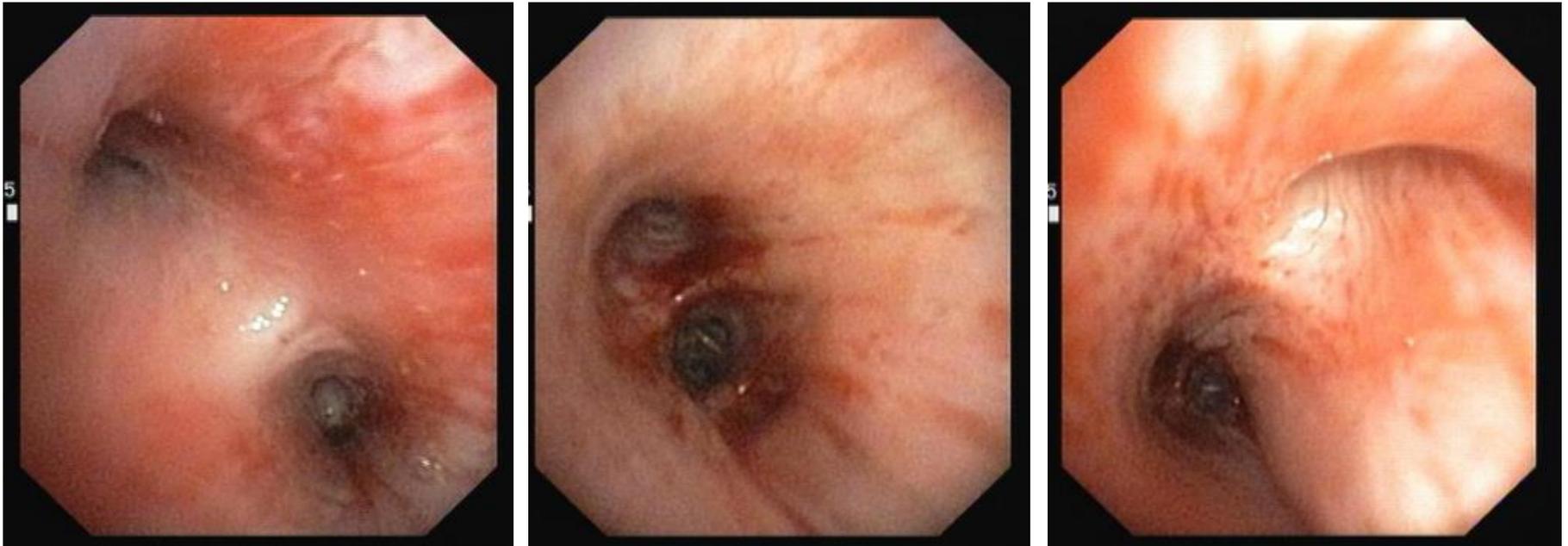
Questão 1

✧ **Qual a sua principal hipótese diagnóstica?**

- 1) Manifestação extra-intestinal (pulmonar) de D. Crohn
- 2) Pneumocistose
- 3) Tuberculose pulmonar
- 4) Inflamação paradoxal associada ao anti-TNFa
- 5) Doença linfoproliferativa

Caso Clínico

Broncofibroscopia com LBA



- ▶ **Sinais inflamatórios generalizados** (edema generalizado, esporões alargados/cortantes e mucosa hiperemiada), orifícios brônquicos permeáveis

Caso Clínico

Lavado broncoalveolar

- ▶ Exame directo para pesquisa de **BAAR**: negativo
- ▶ Exame **bacteriológico**: negativo
- ▶ Pesquisa de **células neoplásicas**: negativo
- Seguiu para exame cultural de micobactérias

PCR *Mycobacterium tuberculosis*

Negativa

Biópsia pulmonar

- ▶ Mucosa brônquica normal, sem tecido de neoplasia e sem granulomas
- ▶ Isolamento de *Citrobacter freundii* (contaminação?) → **gentamicina**

Caso Clínico

Toracocentese → líquido pleural

pH	7,3
Proteínas (g/dL)	3,7
Glicose (mg/dL)	85
LDH (U/L)	441
Leucócitos	1270
PMN	53%
ADA (U/L)	135,6

Exsudado

- ▶ Exame directo para pesquisa de **BAAR**: negativo
- ▶ Exame **bacteriológico**: negativo
- ▶ Pesquisa de **células neoplásicas**: negativo
- Seguiu para exame cultural de micobactérias

Caso Clínico

SU

D5



Hemoculturas	Negativas
Urocultura	Negativa

VIH	Negativo
VHB, VHC	Negativo
CMV, EBV	Negativo
<i>Brucella</i>	Negativo
Febre Q	Negativo

Caso Clínico

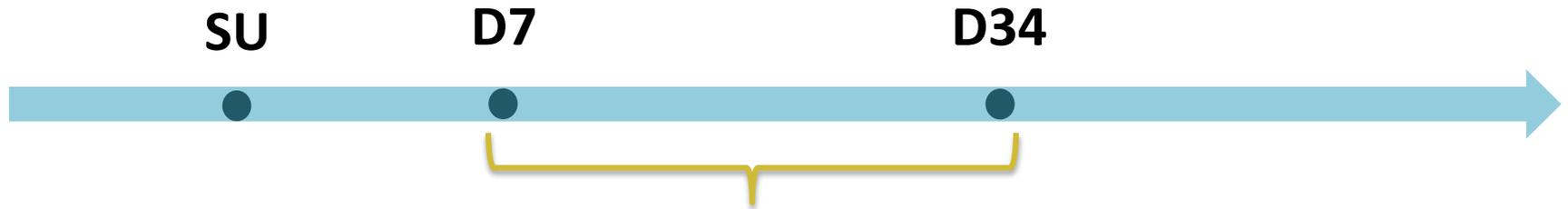
SU

D7



Início empírico de **antibacilares** (HRZE)

Caso Clínico

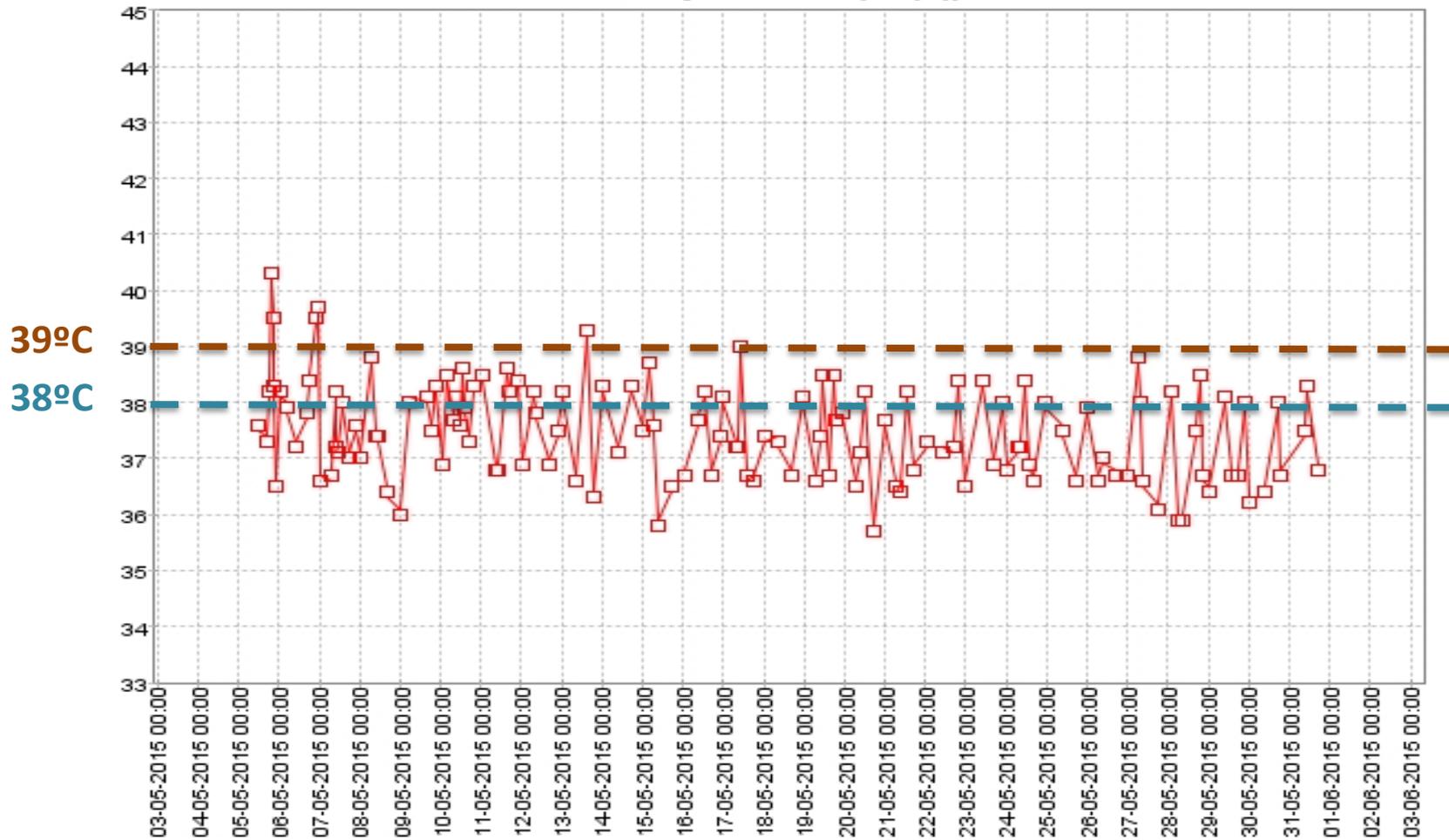


- ✓ Descida da febre (39,5 → 38°C)
- ✓ Resolução da **hipoxémia**
- Persistência de temperatura **febril**
- Persistência da **tosse** seca
- Persistência da **citocolestase**

Caso Clínico

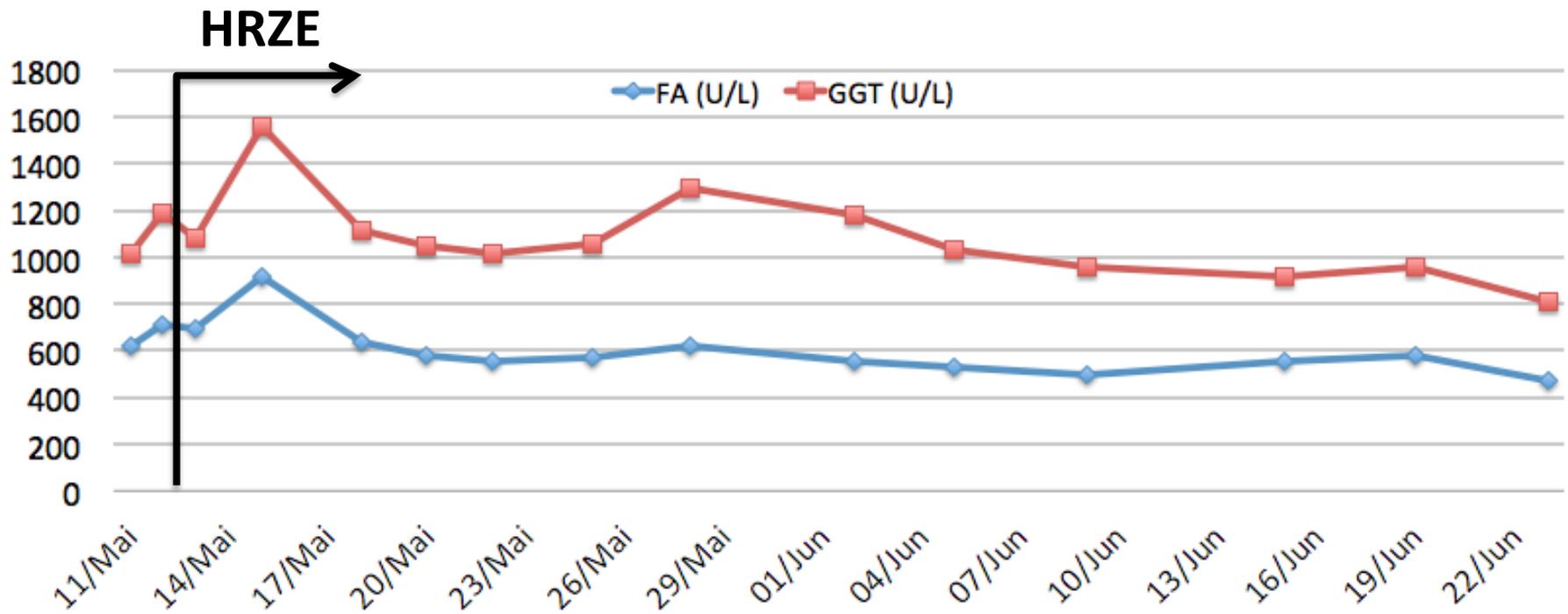
□ Persistência de temperatura febril

Temperatura (°C) (I)



Caso Clínico

□ Persistência da **citocolestase**



Caso Clínico

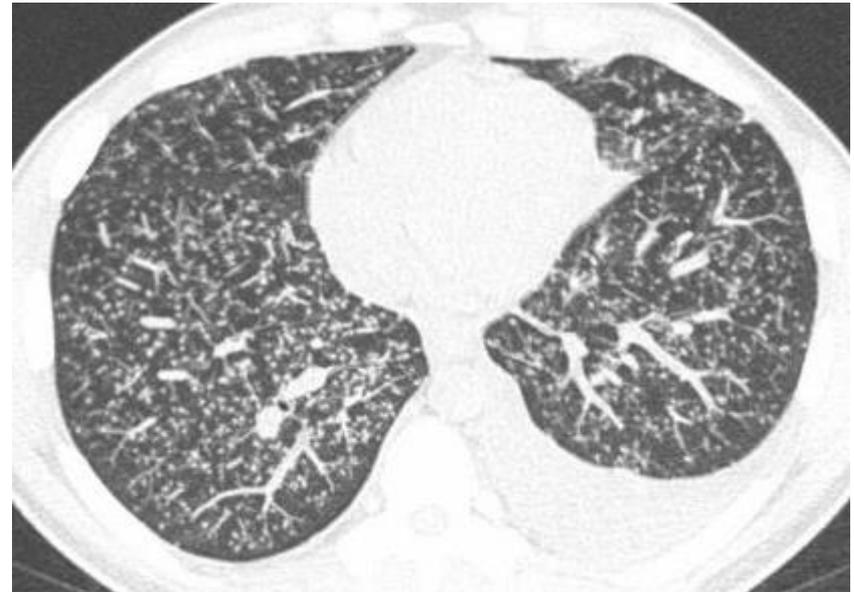
SU

D7

D34

TC tórax

22 dias de HRZE



- ▶ **Persistência do infiltrado** miliar difuso
- ▶ **Aumento do número de adenopatias** mediastínicas, a maior na estação 7 com 3cm, sem necrose

Resumo

♂ , 37 anos, Doença de Crohn sob azatioprina e adalimumab

- **Síndrome febril** 5 semanas de evolução + **tosse seca** + **hipoxémia grave**
- Sem resposta a AB

Anemia, citocolestase,
↑↑ ADA líquido pleural

TC: infiltrado miliar difuso, hepatoesplenomegalia

- ▶ Isolamento de *Citrobacter freundii* em biópsia pulmonar
- ▶ Sem outros isolamentos, nomeadamente BAAR negativo e PCR MT negativa

Após 22 dias de HRZE

- | | |
|----------------------------------|---|
| ✓ Descida da febre (39,5 → 38°C) | <input type="checkbox"/> Persistência de temperatura febril |
| ✓ Resolução da hipoxémia | <input type="checkbox"/> Persistência da tosse seca |
| | <input type="checkbox"/> Persistência da citocolestase |
| | <input type="checkbox"/> Persistência do infiltrado miliar em TC |

Questão 2

✧ O que faria de seguida?

- 1) Suspende tuberculostáticos
- 2) Iniciar antibioterapia de largo espectro
- 3) Iniciar corticoterapia
- 4) Repetir broncofibroscopia com lavado broncoalveolar
- 5) Biópsia hepática
- 6) Punção de adenopatia mediastínica

Caso Clínico

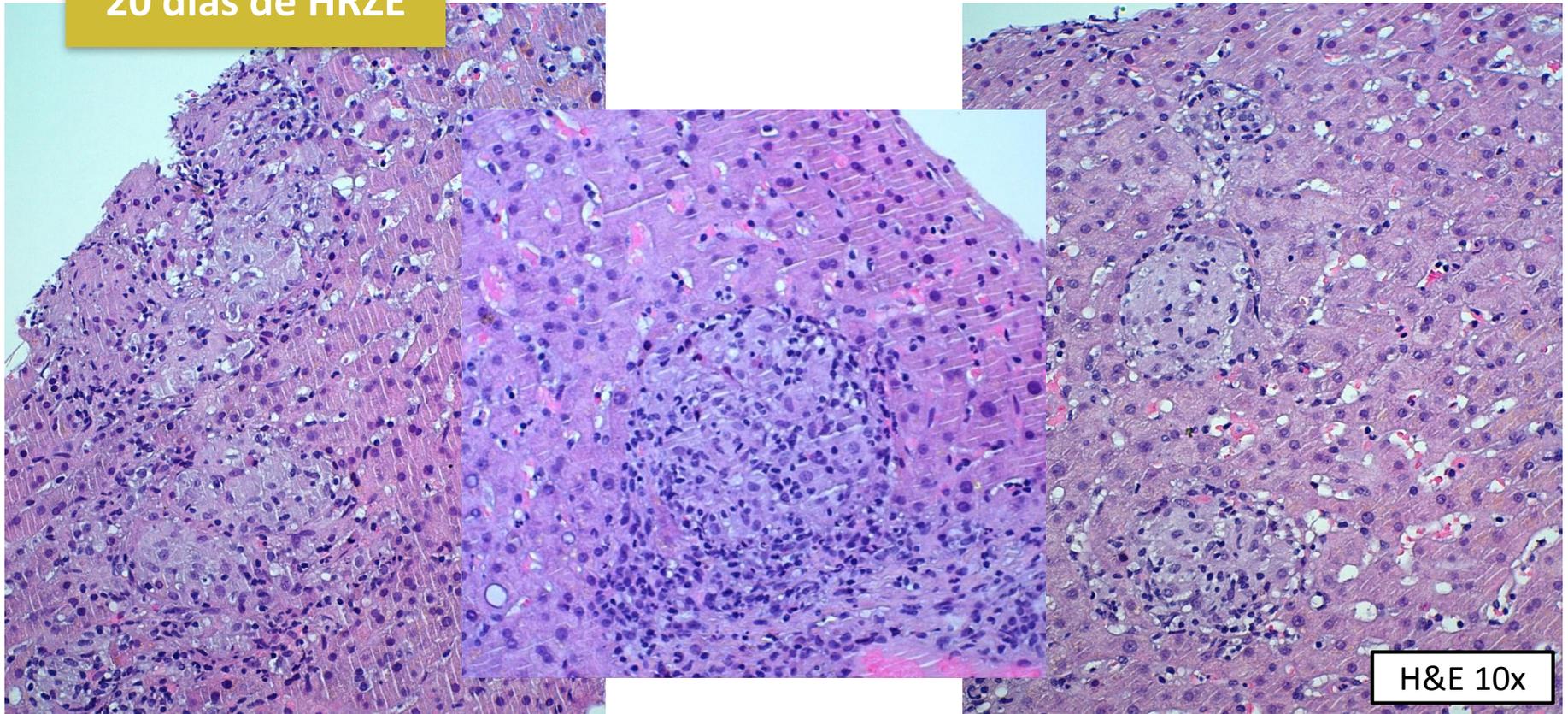
SU

D7

D34

Biópsia hepática

20 dias de HRZE



- ▶ Granulomas não caseosos e células gigantes multinucleadas tipo Langhans
- ▶ PCR *Mycobacterium tuberculosis* negativa

Caso Clínico

SU

D7

D30

D47

ECA (u/L)

117,2

VR: < 52

Broncofibroscopia

LBA para contagem de populações linfocitárias

Ratio CD4+/CD8+

2,7

VR: 1,4-1,8

Ecoendoscopia + FNA de adenopatia mediastínica

▶ **Linfadenite necrotizante**

- ▶ LBA: **predomínio de macrófagos**, raros linfócitos
- ▶ Exame directo para pesquisa de BAAR: negativo
- ▶ PCR *Mycobacterium tuberculosis* negativa

Questão 3

✧ **Para além da tuberculose, que outras etiologias deverão ser consideradas?**

- 1) Manifestação extra-intestinal de D. Crohn
- 2) Sarcoidose
- 3) Inflamação paradoxal associada ao anti-TNF α
- 4) Febre Q
- 5) Todas as anteriores

Caso Clínico



- Manutenção de HRZE (44 dias)
- Início empírico de **prednisolona** 40mg/d



- ▶ **Apirexia** às 24h que se manteve durante 5 dias
- ▶ **ALTA** após 55 dias de internamento

Caso Clínico



Consulta

Meio Lowestein-Jensen

Hemoculturas	Negativo
Secreções brônquicas	Negativo
LBA (x2)	Negativo
Biópsia pulmonar (x2)	Negativo
Líquido pleural	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Biópsia hepática	Negativo
Citologia gânglio mediastínico	Negativo

Actualmente

- ▶ Apirético, sem queixas respiratórias
- ▶ 6 meses terapêutica antibacilar
- ▶ Suspendeu corticoterapia
- ▶ Reiniciou adalimumab

Hospital Beatriz Ângelo – Serviço Gastreenterologia



SÍNDROME FEBRIL EM DOENTE COM DOENÇA DE CROHN SOB TERAPÊUTICA BIOLÓGICA

**Palmela C., Costa Santos M. P., Fidalgo C., Glória L., Tavares R.,
Rodrigues P., Grilo A., Aguiar M., Cravo M.**

21-11-2015