

SÍNDROME FEBRIL INDETERMINADA: UMA CAUSA RARA

Miguel Araújo, Victor Espadinha,
Alexandra Faustino, Filipa Carvalho,
Fernanda Louro

SERVIÇO MEDICINA I



CASO CLÍNICO

IDENTIFICAÇÃO

- ♀, 19 anos, caucasiana, natural de Lisboa

ANTECEDENTES

- Sem antecedentes relevantes ou medicação crónica

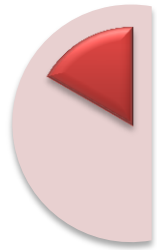
MOTIVO DE INTERNAMENTO

- Investigação de síndrome febril

HISTÓRIA DA DOENÇA ACTUAL

- 3 semanas de evolução de:
 - febre diária, matinal e vespertina (38.5-39°C)
 - perda ponderal 3-4kg
 - cansaço extremo, adinamia e anorexia
- Negava dores articulares/musculares, dispneia, toracalgia, palpitações, queixas GI (além de anorexia) ou GU, alterações cutâneas ou adenopatias
- Negava viagens recentes, comportamentos sexuais de risco, contacto com animais

EVOLUÇÃO PRÉVIA



Início de sintomas

Febre
Perda ponderal
Adinamia
Anorexia



Investigação em
ambulatório

Aumento p. inflamatórios
(VS, PCR, ferritina)

Anemia microcítica
hipocrômica (de novo),
sem défice de factores
hematínicos ou hx de
perdas hemáticas

Mantoux, Paul Bunnell
neg; serologia positiva
para R. conorii e EBV
(mas carga viral
indetectável)

Rx tx, eco abd e ginec
sem alterações

Múltiplos cursos de ATBtx
(amoxiclav, doxiciclina,
ciprofloxacina)



Internamento HFF

Neste período foi observada por 3 vezes em SU e 2 em consulta externa noutras instituições

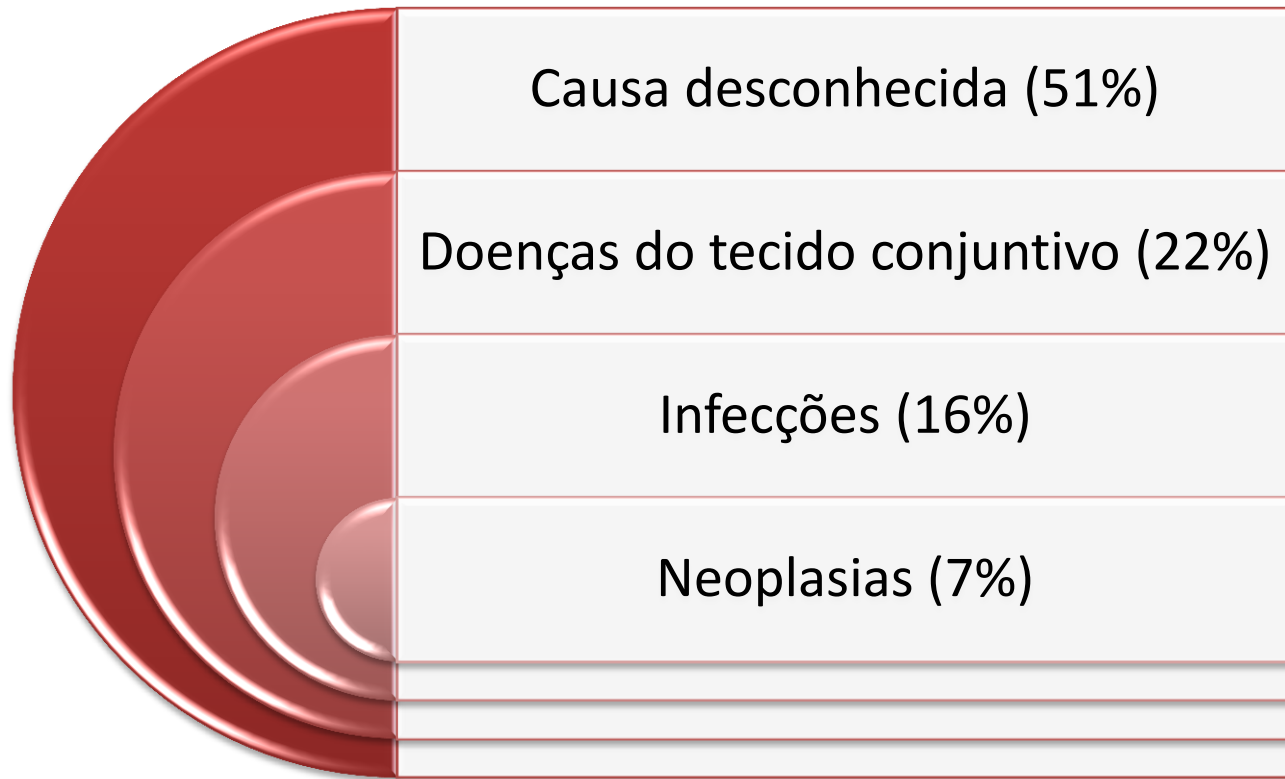
À ADMISSÃO

Exame objectivo:

- Vígil, calma e colaborante
- **TT=38.2°C**; TA=104/65 FC=91; sO2=98%
- Eupneica em repouso
- ACP: S1+S2 com **sopro holossistólico I/VI** mais audível na área tricúspide; MV mantido simetricamente
- Abd: RHA audíveis; discretamente doloroso à palpação profunda hipocôndrio esquerdo, mas sem massas ou organomegalias palpáveis
- MI sem sinais de edema ou TVP
- Pele e mucosas sem alterações; sem adenopatias periféricas palpáveis
- EN sem alterações

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

SÍNDROME FEBRIL INDETERMINADA



Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:26

INVESTIGAÇÃO INICIAL

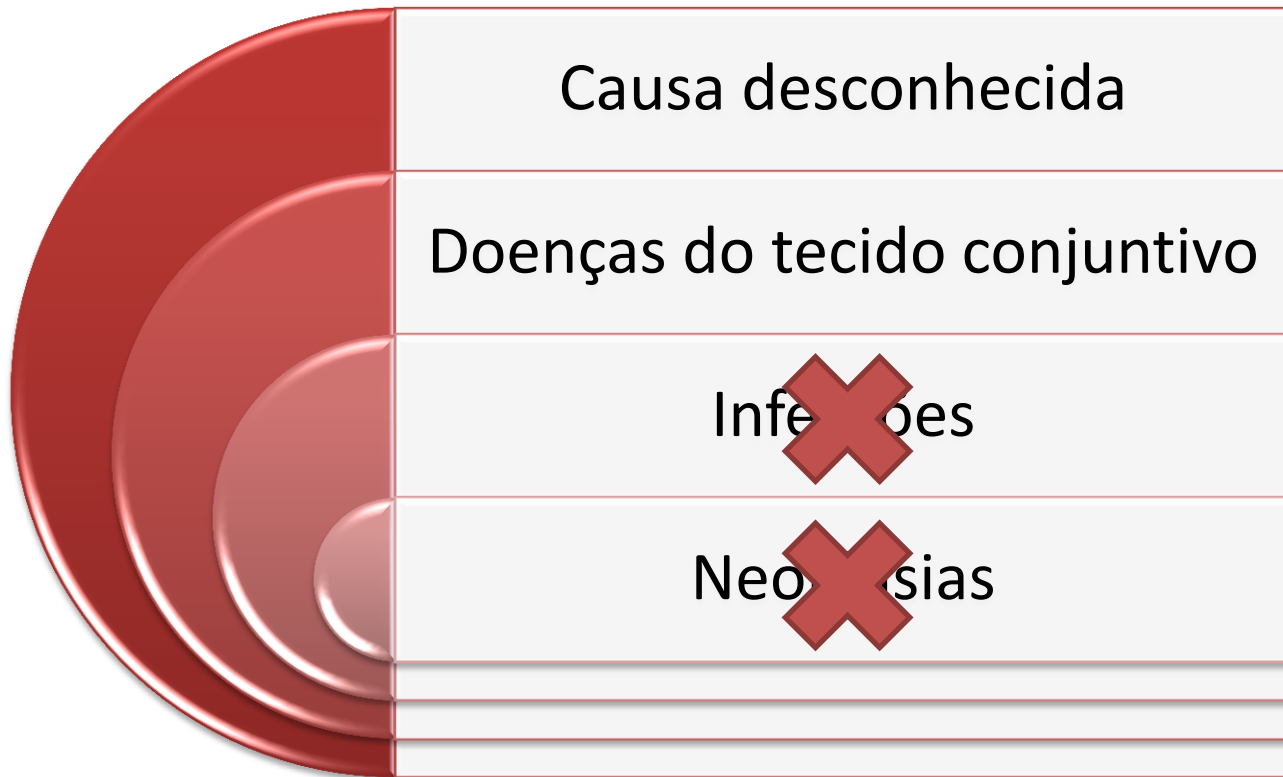
- Análises:
 - Hb=9g/dL VGM=71fL HGM=22pg RDW=14.4% EHbA2=2.2% retic=0.9%; esfregaço sanguíneo com anisocitose
 - Leu=13.4x10³/μL (70% neut) VS=96mm/h PCR=16.6mg/dL
 - plq=577x10³/μL INR=1.2 aPTT=26.7seg fibrinogénio=7.7g/L d-dímero=1370μg/L
 - Fe=22μg/dL CTFF=260μg/dL ferritina=572ng/mL B12=470pg/mL folato=6.1ng/mL
 - creat=0.8mg/dL U=29mg/dL urato=1.6mg/dL; ionograma e urina II sem alterações
 - AST=17U/L ALT=25U/L FA=164U/L GGT=103UI/L LDH=139U/L bilT=0.36mg/dL
 - protT=9.2g/dL alb=3.8g/dL; EProt com padrão inflamatório; imunofixação neg
 - TSH=1.52mUI/L fT4=1ng/dL
 - ANA, FR, anti-CCP/SSA/SSB/dsDNA neg
 - Estudo complemento sem alterações (C3, C4, CH50); imunocomplexos circulantes 23μg/mL (<18)
 - HIV/HCV neg; cicatriz imunológica HBV; EBV IgM/G+ mas CV neg; CMV IgM- G+; HSV/Parvovirus B19 neg
 - VDRL/IGRA/rosa bengala neg; Borreliose/Brucella (Ac e DNA)/Rickettsiae (Ac e DNA)/Coxiella/Leishmania neg
 - 3HC + UC + HC bactec + HC Brucella neg
 - ECA neg
 - Imunofenotipagem sem monoclonalidade

INVESTIGAÇÃO INICIAL

- TC tx-abd-plv: “... Presença de líquido pericárdico em pequena quantidade mais evidente topografia anterior ... densificação difusa da gordura mediastínica ... Sem evidência de adenomegalias mediastínicas, hilares ou axilares ... Parênquima pulmonar bilateralmente permeável sem evidência de áreas de condensação parenquimatosa ou lesões nodulares suspeitas. Não há derrame pleural. O **fígado está ligeiramente aumentado**, tem contornos regulares e impregna de forma homogénea o produto contraste. Baço, baço acessório, pâncreas, glândulas supra-renais e rins sem alterações TDM significativas. Não se observam adenomegalias abdominopélvicas. Útero e anexos sem alterações morfológicas ...”
- Ecocardiograma transtorácico: sem alterações nomeadamente imagens sugestivas de endocardite

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

SÍNDROME FEBRIL INDETERMINADA

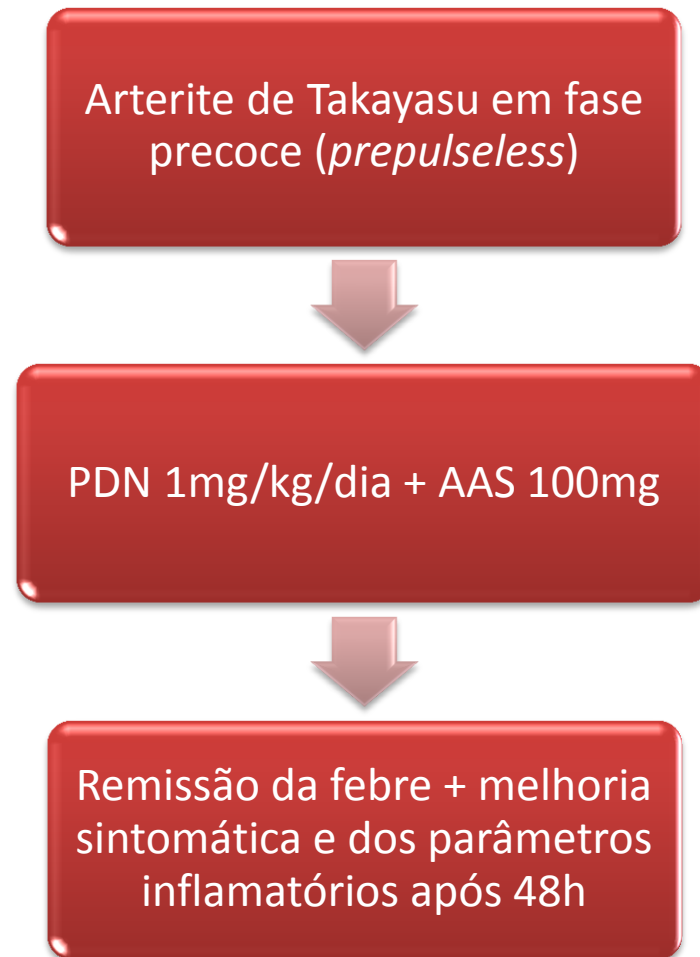


INVESTIGAÇÃO

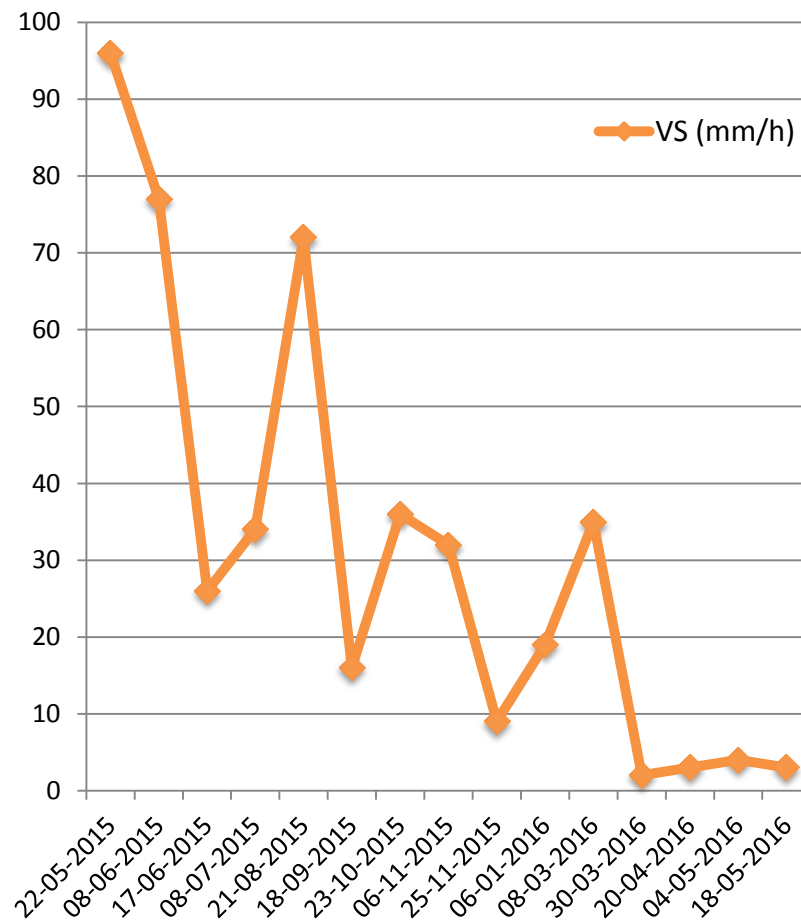
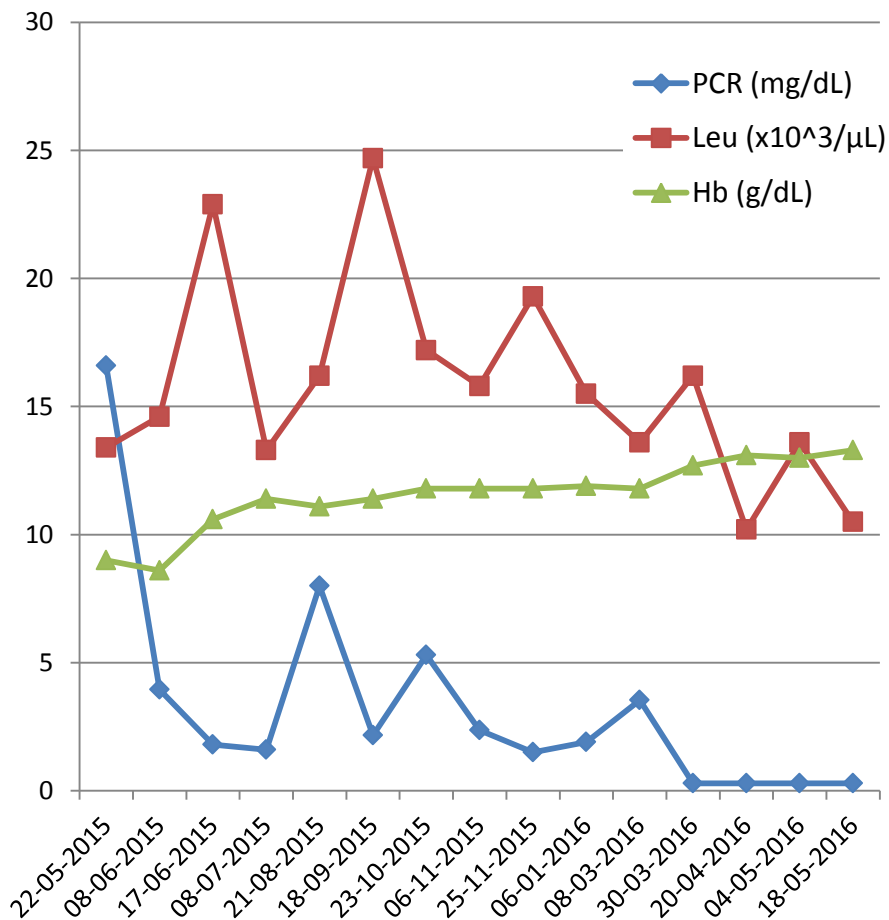
^{18}F -FDG PET

“Hiper captação no arco aórtico com padrão em relação com o diagnóstico de arterite de Takayasu. Captação hilar bilateral com hepatoesplenomegália e captação difusa medular, muito provavelmente em relação com medula reativa”

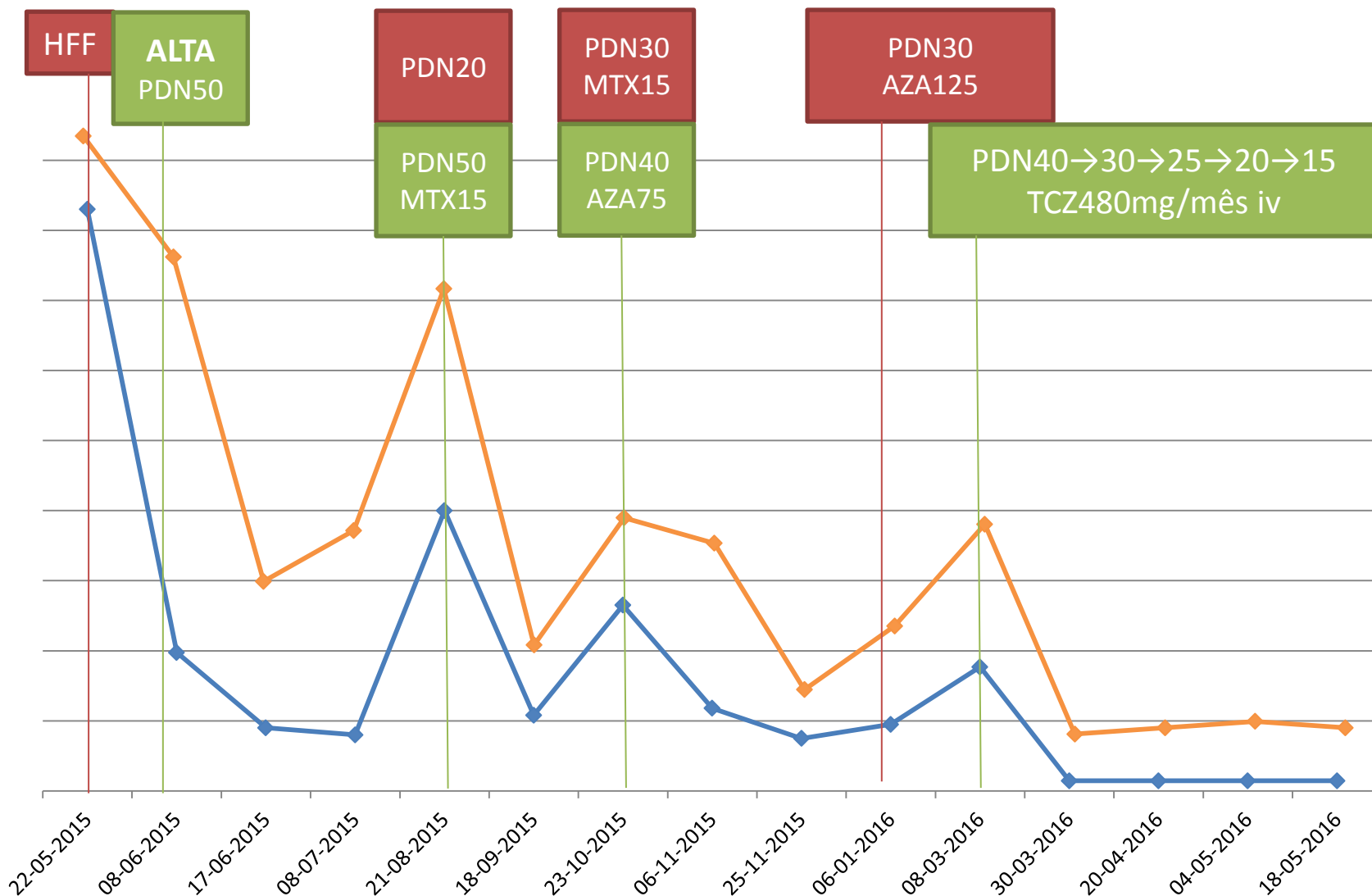
DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA



EVOLUÇÃO PÓS-ALTA



EVOLUÇÃO PÓS-ALTA



CONCLUSÃO

- Apesar do desenvolvimento tecnológico actual, uma grande percentagem de casos de Sínd. Febril Indeterminada permanece sem diagnóstico
- Embora o acesso à PET(/TC) seja limitado pelo seu alto custo/baixa disponibilidade, esta pode ser um aliado importante nestes casos
- Arterite de Takayasu é uma patologia rara, que precocemente se pode apresentar desta forma dificultando o seu diagnóstico

REVISÃO TEÓRICA

SÍNDROME FEBRIL INDETERMINADA

Clássica



- Temp >38,3°C
- >3 semanas de duração
- Investigação em >3 consultas/dias de internamento

Nosocomial



- Temp >38,3°C
- Internamento >24h, sem febre à admissão
- Investigação em >3 dias de internamento

Neutropénica



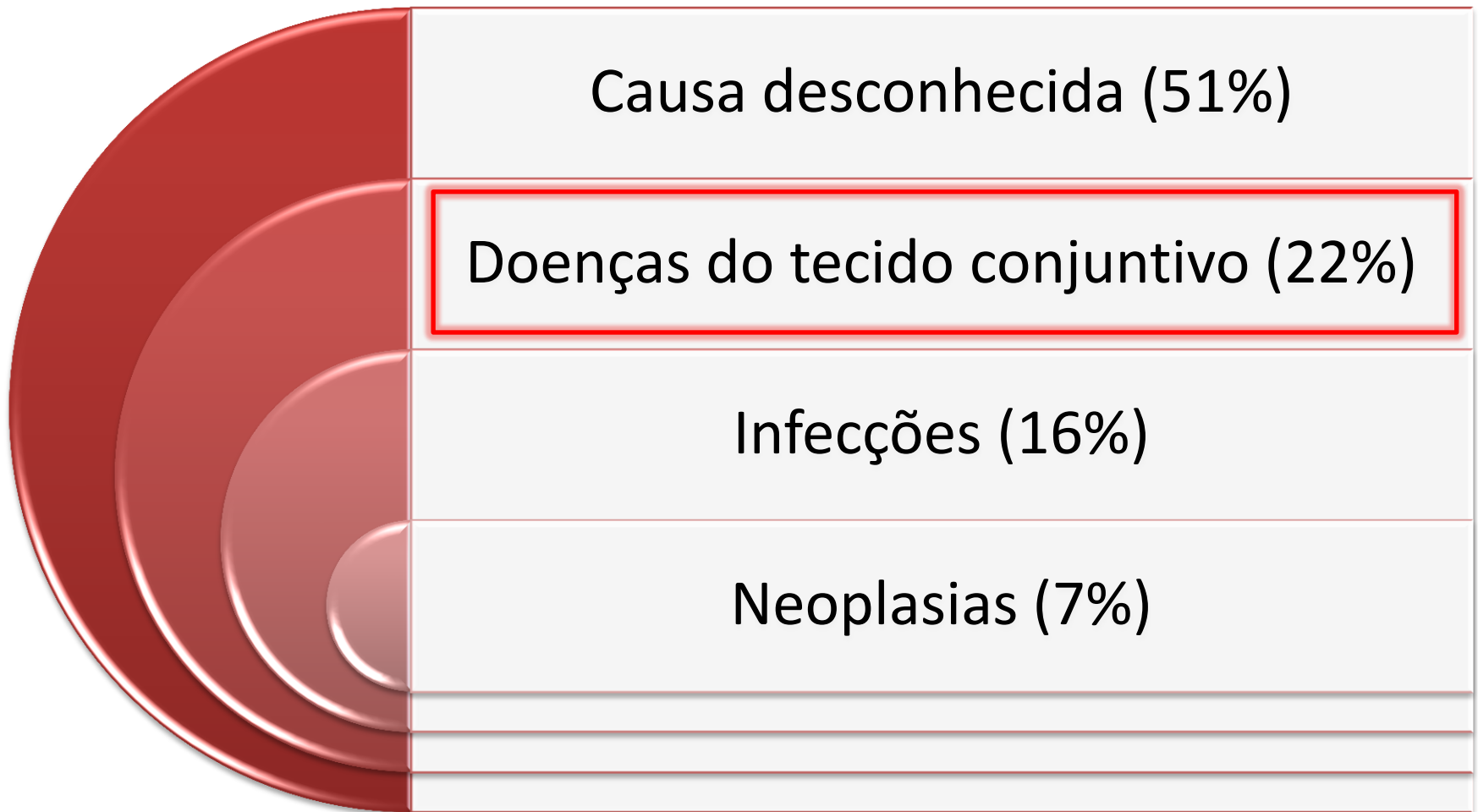
- Temp >38,3°C
- ≤ 500 neut/mm³
- Investigação em >3 dias de internamento

Associada ao HIV



- Temp >38,3°C
- Infecção HIV
- >4 semanas de evolução (ambulatório) ou >3 dias (internamento)

SÍNDROME FEBRIL INDETERMINADA

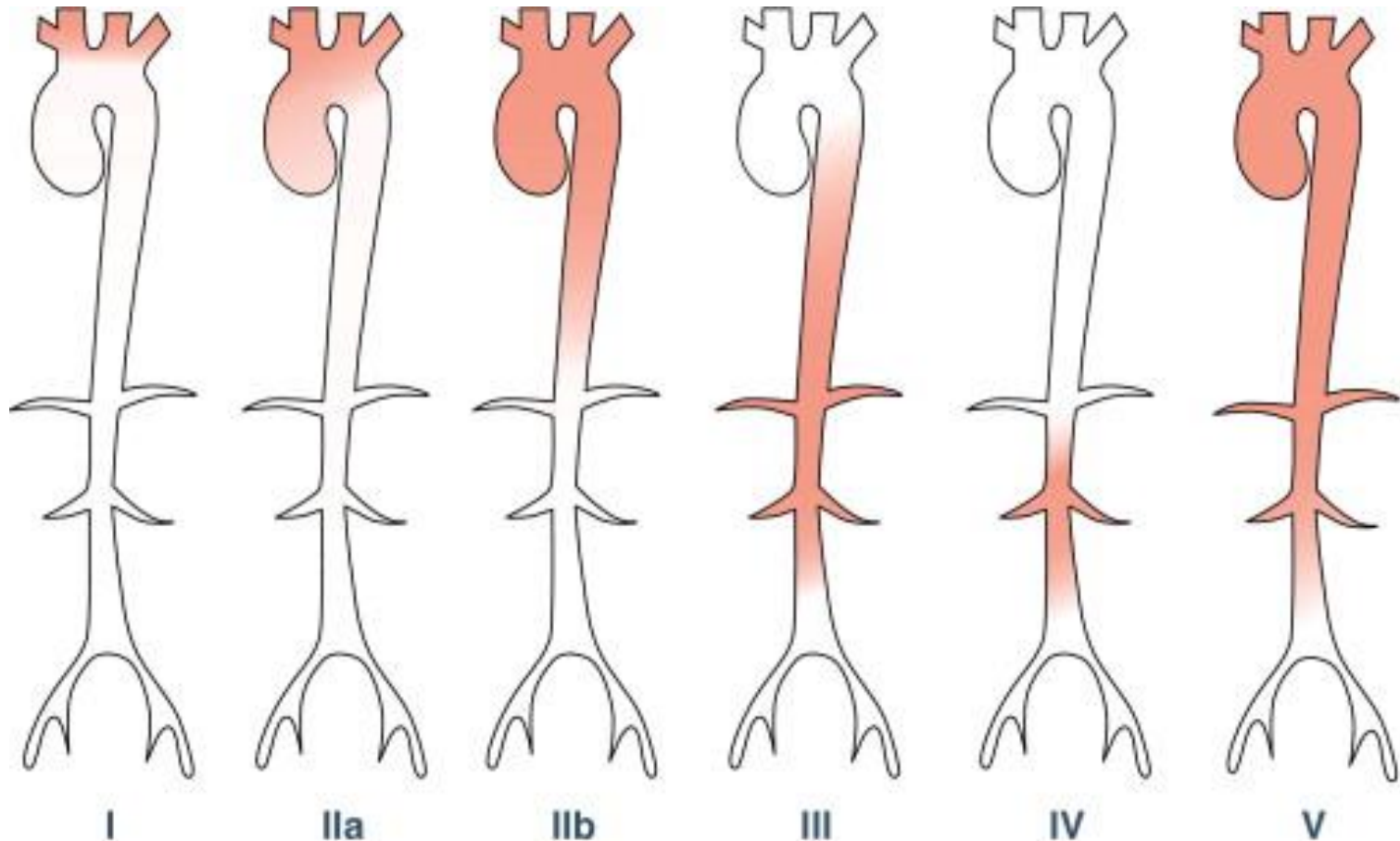


ARTERITE DE TAKAYASU (AT)

- Vasculite de grandes vasos, sistémica, idiopática
- Envolvimento da aorta +/- os seus ramos principais
- Mais comum em mulheres em idade fértil
- Incidência estimada de 2,6/1.000.000 habitantes

- Pode apresentar-se de forma clássica, isolada, atípica ou catastrófica

AT – CLASSIFICAÇÃO



AT – CLASSIFICAÇÃO

- Tipo I – ramos da crossa aórtica
- Tipo IIa – aorta ascendente, crossa e respectivos ramos
- Tipo IIb – IIa mais aorta torácica descendente
- Tipo III – aorta torácica descendente, abdominal e artérias renais (ou combinação destas)
- Tipo IV – aorta abdominal, artérias renais, ou ambas
- Tipo V – toda a aorta e seus ramos

AT – APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- Apresentação heterogênea, dependente da fase da doença:
 - Sintomas constitucionais: astenia (35-65%), artralgias (28-75%), febre (9-35%), perda ponderal (10-18%)
 - Manifestações cardiovasculares: sopros (carotídeo é o mais comum – 80%), assimetria valores TA nas extremidades (45%-69%), claudicação (38-81%), HTA (28-53%), carotodinia (13-32%), insuficiência aórtica (20-24%), síndrome de Raynaud (15%), pericardite (<8%), ICC (<7%), EAM (<3%)
 - Manifestações neurológicas: cefaleia (50-70%), alterações visuais (16-35%), AVC (5-9%), AIT (3-7%), convulsões (0-20%)
 - Manifestações dermatológicas: eritema nodoso (6-19%), nódulos subcutâneos ulcerados (<2.5%), pioderma gangrenoso (<1%)
- Normalmente a sintomatologia constitucional precede envolvimento vascular clinicamente evidente

AT – ESTADIAMENTO

1. Fase precoce/prevasculite – imperam sintomas constitucionais
2. Fase inflamatória – desenvolvimento de lesões vasculares com respectiva sintomatologia
3. Fase tardia/inactiva – caracterizada por fibrose, geralmente associada a remissão da doença (nem sempre verificada; pode cursar com recaída)

AT – DIAGNÓSTICO

- Exame objectivo: manifestações da doença
- Análises: elevação de parâmetros inflamatórios, anemia normocítica normocrómica durante a fase activa – inespecífico
- Imagiologia:
 - **Angiografia**
 - TC e RM – podem demonstrar lesões estenosantes ou aneurismáticas
 - 18F-FDG-PET – permite o diagnóstico mais precoce e monitorização da actividade da doença

AT – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

- Critérios ACR (>3/6):
 - Idade <40 anos aquando início de sintomas
 - Claudicação das extremidades
 - Diminuição do pulso da artéria braquial
 - Δ TA sistólica em ambos os braços >10mmHg
 - Sopro subclávio ou aorta abdominal
 - Evidência angiográfica de lesão não atribuível a aterosclerose, displasia fibromuscular ou outras causas

AT – AVALIAÇÃO DE ACTIVIDADE

- *Scores* de actividade da doença ainda não validados
- 18F-FDG-PET com papel promissor (não invasivo, avaliação global da aorta)

AT – TRATAMENTO

- Tratamento dos factores de risco cardiovascular
- Tratamento AT:
 - Corticóides
 - Em 50% dos casos – doença resistente a corticóide:
 - Metotrexato, Leflunomida, Micofenolato Mofetil, Azatioprina, Anti-TNF (Infliximab, Etanercept), Tocilizumab
 - Ciclofosfamida (se sem resposta a anteriores)
- Abordagem cirúrgica para complicações

BIBLIOGRAFIA

- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:26
- Ergül N, Cermik TF. FDG-PET or PET/CT in Fever of Unknown Origin: The Diagnostic Role of Underlying Primary Disease. *Int J Mol Imaging*. 2011;2011:318051
- Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation*. 2008;117(23):3039-51
- Maffei S, Di renzo M, Bova G, Auteri A, Pasqui AL. Takayasu's arteritis: a review of the literature. *Intern Emerg Med*. 2006;1(2):105-12
- Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med*. 2007;48(1):35-45
- Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, Cetiner M, Ferhanoglu B. Diagnostic contribution of (18)F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *Int J Infect Dis*. 2014;19:53-8
- emedicine.com – accessed June 28th, 2016; uptodate.com – accessed June 28th, 2016