



Coordenador do curso:  
Prof. Aroldo Prohmann de  
Carvalho

Subcoordenadora do curso:  
Profa. Simone Van de Sande Lee

Chefe de Expediente:  
Lucas Indalêncio de Campos

Editor:  
Prof. Fabrício de Souza Neves  
fabricio.souza.neves@ufsc.br

# BOLETIM

do

# CURSO DE

# MEDICINA

da UFSC

Coordenadoria do Curso de Medicina  
Campus da UFSC – Centro de Ciências da Saúde  
Bloco didático-pedagógico (E3) - Hospital Universitário  
(1º andar) – Trindade, Florianópolis, SC  
CEP 88040-970  
(48) 3721-2282  
medicina@contato.ufsc.br  
www.medicina.ufsc.br

Julho 2019

Volume 5 – número 3

Indexado no Google Acadêmico

ISSN 2594-6811

## Relatos de Casos do Hospital Universitário “Prof. Polydoro Ernani de São Thiago” / EBSEH / UFSC

*Case reports from University Hospital “Prof. Polydoro Ernani de São Thiago” / EBSEH / UFSC*

### **Caso 2/19: “Uma doença destruidora da face”**

*Case 2/19: “A face-destroying disease”*

*Schweri CY, Morais MS, Miranda F, Waltrick P, Meneghetti PA, Ricchetti L, Lin K, Neves FS.....33*

### Infográfico

#### **Hipercalcemia**

*Coelho IS, Cubas L, Medeiros L, Lanfredi LF.....45*

### Notícias da capa

**Formatura da 98ª turma do curso de medicina da UFSC, Florianópolis, turma “Profa. Simone Van de Sande Lee”.....46**



**ESCREVA!**

#### **Estudantes do Brasil!**

Qual é o dever de quem está na Universidade?

- Ser um acadêmico!

E o que um acadêmico faz?

- Produz e dissemina o conhecimento!

Então estude! Revise um tema relevante!

**E ESCREVA! Só assim você vai contribuir a seus colegas e ao país. O “Boletim” vai publicar o seu trabalho!**

*Leia as instruções aos autores ao fim desta edição. Ilustração: adaptação de cartaz da Revolução Constitucionalista de 1932. Original disponível em [www.al.sp.gov.br/noticia/?id=365780](http://www.al.sp.gov.br/noticia/?id=365780)*

## Caso 2/19: “Uma doença destruidora da face”



Céline Yasmine Schweri<sup>1</sup>, Mayara dos Santos Morais<sup>2</sup>, Fernanda Miranda<sup>3</sup>, Pietro Waltrick<sup>3</sup>, Pedro Antônio Meneghetti<sup>3</sup>, Lucas Ricchetti<sup>3</sup>, Katia Lin<sup>4</sup>, Fabricio Souza Neves<sup>5</sup>

1. Médica residente em reumatologia, Hospital Universitário “Professor Polydoro Ernani de São Thiago” / EBSERH, Universidade Federal de Santa Catarina
2. Médica residente em neurologia, Hospital Universitário “Professor Polydoro Ernani de São Thiago” / EBSERH, Universidade Federal de Santa Catarina
3. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina
4. Médica neurologista, professora do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina
5. Médico reumatologista, professor do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina

Editor da Seção: Fabricio de Souza Neves

### RESUMO

*Caso relatado na Reunião de Discussão de Casos Clínicos do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago, iniciada pelos Profs. Jorge Dias de Matos, Marisa Helena César Coral e Rosemeri Maurici da Silva, em julho de 2017. No dia 13 de junho de 2019, no bloco do curso de medicina, realizou-se a apresentação e discussão do caso cujo registro é apresentado a seguir: um paciente de 38 anos é acompanhado no ambulatório de reumatologia, com uma doença destrutiva das vias aéreas superiores, pansinusopatia, ANCA e anti-proteinase 3 positivos. É usuário crônico de cocaína inalável e de corticosteróides. Um dia, dá entrada na emergência com cefaleia aguda e meningismo. Qual é o diagnóstico?*

DOI: <https://doi.org/10.32963/bcmufsc.v5i3.3657>

Indexadores: granulomatose com poliangeíte; cocaína; transtornos relacionados ao uso de cocaína; osteomielite; pneumocefalia  
Submetido em 3/7/19; aceito para publicação em 31/7/19  
Autor para correspondência: Céline Yasmine Schweri (celine.schweri@gmail.com)

**Céline Schweri (residente em reumatologia):** Boa noite. Um paciente do sexo masculino, com 38 anos de idade, pedreiro, casado, consultou pela primeira vez a reumatologia no ambulatório do HU em setembro de 2015, encaminhado do ambulatório de otorrinolaringologia. Relatava episódios de epistaxe havia 2 anos, com obstrução nasal recorrente e eliminação de crostas nasais, disfagia e disфонia progressivas, além de mal-estar generalizado e dores difusas. Relatava uso prévio de cocaína inalável de forma continuada durante cerca de 20 anos (tendo cessado havia cerca de 2 anos, coincidindo com o início dos sintomas - todavia admitindo ter recaídas no uso deste tóxico). Também era tabagista e usuário diário de maconha. A história mórbida pregressa revelava doença ulcerosa péptica e episódio de hemorragia digestiva alta

Ao exame físico encontrava-se lúcido, orientado, afebril, anictérico, acianótico, hipocorado +++/4+. Os sinais vitais estavam dentro da normalidade, as ausculta cardíaca e pulmonar não revelaram

anormalidades, bem como a palpação abdominal. À ectoscopia da face percebia-se o desabamento da ponte nasal (nariz em sela), e a rinoscopia revelava destruição do septo nasal.

Trazia consigo exames laboratoriais de maio de 2015. Ao hemograma: hemoglobina de 5,6 g/dl, hemácias hipocrômicas e microcíticas, com RDW de 15%; leucograma com discreta eosinofilia (510 eosinófilos/mm<sup>3</sup>) e plaquetose (503 mil plaquetas / mm<sup>3</sup>). Creatinina, transaminases, enzimas canaliculares e glicemia de jejum normais. VDRL e FTA-ABS negativos, FAN negativo. ANCA (anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos) positivo com título 1:40 e padrão citoplasmático. O exame de urina mostrava 4.000 cilindros granulosos por mm<sup>3</sup>. Uma radiografia de tórax foi normal.

Também já trazia o resultado anatomopatológico de biópsia nasal realizada em janeiro de 2015 pelo colega otorrinolaringologista: “fibrose encimada por denso infiltrado de neutrófilos com mononucleares. PAS negativo para fungos. BAAR negativo. Não há granuloma. Processo inflamatório supurado.”



**Figura 1.** Ectoscopia da face com desabamento da ponte nasal (nariz em sela)

Uma endoscopia digestiva alta realizada no mês anterior mostrava monilíase esofágica, gastrite e úlcera duodenal. Uma ressonância magnética de seios da face mostrava extensa destruição do septo nasal, dos cornetos nasais médios e inferiores, do trabeculado etmoidal inferiormente e pansinusopatia (maxilar e etmoidal bilaterais e frontal, à esquerda).

Nesta consulta foram prescritas infusões de ferro intravenoso, omeprazol, fluconazol, albendazol, sulfametoxazol-trimetoprim e prednisona na dose de 60 mg/dia. Também foi orientado a manter a abstinência de cocaína.

Na consulta de retorno o paciente apresentava-se em melhor estado geral e os exames complementares mostravam: ao hemograma, melhora da anemia (hemoglobina 10,2 g/dl), normalização da contagem de eosinófilos e de plaquetas; o exame de urina não mostrava mais cilindrúria. HBsAg, anti-HCV e anti-HIV negativos; anti-HBs era negativo mas anti-HBc IgG positivo. VHS era 38 mm/h e a concentração da proteína C reativa era 12,4 mg/l. ANCA permanecia positivo, com título 1:80, mas desta vez descrito como tendo padrão perinuclear.

**Fabricio Neves (reumatologista):** Nós tínhamos então um paciente adulto, masculino, com um processo destrutivo do septo nasal, sendo ele usuário de cocaína inalatória, mas com uma doença que não se limita ao septo nasal: evoluiu com a presença de achados inflamatórios difusos na face com pansinusopatia, tem o ANCA positivo repetidamente e, ao menos na apresentação, tinha cilindros granulosos no exame de urina.

O dilema diagnóstico que tínhamos inicialmente era entender se ele tinha uma granulomatose com poliangeíte (GPA) ou se ele tinha uma doença destrutiva da face secundária ao uso de cocaína, sem uma doença autoimune crônica concomitante a isso. Com esta dúvida diagnóstica inicial, a conduta de tratamento foi também intermediária, não ao extremo de iniciar a imunossupressão potente do tratamento da GPA, mas também não ao outro extremo de unicamente indicar a abstinência do uso de cocaína. A melhora da anemia e o tratamento das intercorrências infecciosas certamente contribuiu, mas tive a impressão clara de que a corticoterapia fazia com que ele se sentisse melhor, com redução da produção de crostas e secreção nasal, da dor facial e do mal-estar sistêmico, porque ao reduzir a dose de prednisona tive de aumentar uma ou outra vez por alguma exacerbação destes sintomas, sempre com melhora. Porém, as exacerbações estavam associadas a recaída no uso de cocaína, relatadas pelo paciente. Por isso, após alguns

meses de acompanhamento, fiquei com a seguinte impressão: “acho que não é GPA, acho que as exacerbações são sempre causadas pelo uso de cocaína e melhoram muito rapidamente com a corticoterapia”.

**Céline Schweri (residente em reumatologia):** Mas alguém pensa em alguma outra hipótese diagnóstica? No diagnóstico diferencial da granulomatose com poliangeíte, existem várias doenças granulomatosas e não-granulomatosas que podem afetar nariz e seios paranasais. Dentre elas, temos causas infecciosas (micobacterioses, dentre elas a tuberculose; hanseníase; sífilis; infecções fúngicas, como a paracoccidioidomicose e a histoplasmose; protozoários, como a leishmaniose; bacterianas, como o rinoscleroma por *Klebsiella*); causas neoplásicas (o linfoma nasal mais frequentemente, antigamente chamado de granuloma letal da linha média; e também o carcinoma nasal); e outras doenças autoimunes (a granulomatose com poliangeíte eosinofílica, a sarcoidose e a rosácea granulomatosa). E, por fim, a lesão induzida por cocaína.

**Plateia:** A biópsia realizada neste caso dizia que não havia granuloma.

**Fabricio Neves (reumatologista):** É, não houve achado de granuloma na biópsia realizada. Algumas das doenças listadas no diagnóstico diferencial pela Dra Céline não são mesmo granulomatosas, entre elas a lesão induzida pela cocaína. No entanto, vale ressaltar que a repetição da biópsia é muito útil para o diagnóstico diferencial. Essa primeira biópsia não mostrou granuloma ou neoplasia, e foi negativa para micobactérias e para fungos. Todavia, isso não descarta essas etiologias completamente, pois em uma área grosseiramente inflamada eventualmente uma primeira biópsia não define o diagnóstico. Principalmente quando a evolução clínica não for compatível com o diagnóstico suspeito, fazer segunda ou terceira biópsia é necessário. Esse paciente não fez, pois inicialmente ele evoluiu bem ao tratamento, com melhora dos sintomas.

**Céline Schweri (residente em reumatologia):** Ao longo das consultas com a reumatologia foi feita a redução gradual da corticoterapia. Também foi acompanhado pela gastroenterologia, para o manejo da doença péptica. Em dezembro de 2016, após um ano de acompanhamento, foi repetido o ANCA, que dessa vez foi não reagente.

**Fabricio Neves (reumatologista):** A partir daí o acompanhamento passou a ser errático. Eu acredito que o paciente aprendeu que conseguia manejar os sintomas de exacerbações aumentando a dose de prednisona em uso. Então passou a tratar a si mesmo e assim conviveu com o uso eventual de cocaína novamente. Ele retornou ao atendimento médico quando uma complicação mais séria ocorreu.

**Céline Schweri (residente em reumatologia):** Em outubro de 2017, ele procurou o atendimento em emergência com quadro de astenia, anorexia, febre não aferida, sonolência, tosse pouco produtiva com piora da secreção purulenta nasal, com odor fétido. Tinha cefaleia importante e relatava fezes enegrecidas, sugestivas de melena. Se queixava ainda de dor cervical que irradiava para membros superiores com limitação da movimentação dos mesmos. Foi internado, recebendo antibiótico para sinusite e durante a internação evoluiu com tetraparesia, pior à direita. Diante disso, foram solicitadas tomografia computadorizada de crânio (que não revelou anormalidades cerebrais – havia pansinusopatia e destruição de septo nasal, assoalho etmoidal e ossos próprios do nariz) e tomografia computadorizada de coluna cervical. Esta

revelou erosões ósseas no arco anterior e processo odontóide de C1, associada a pequena coleção com focos aéreos, posterior, que promovia endentação na transição bulbo-medular. Foi avaliado pelo serviço de neurocirurgia, que concluiu por não haver indicação cirúrgica imediata e indicou associar dexametasona ao tratamento de longa duração com antibióticos. Gradualmente, o paciente evoluiu com uma melhora neurológica e recuperação total da força nos quatro membros, vindo a ter alta semanas depois.

Ele retornou ao ambulatório de reumatologia em maio de 2018, quando ANCA foi novamente positivo, com o título de 1:80 e o padrão citoplasmático. Na oportunidade, a pesquisa do anticorpo anti-proteinase 3 foi positiva (anti-mieloperoxidase foi negativa).

**Plateia:** A positividade destes anticorpos não reforça a possibilidade diagnóstica da doença autoimune?

**Fabricio Neves (reumatologista):** Achar esse anticorpo indica que o paciente está desenvolvendo auto-imunidade, e em princípio realmente nos inclina a de novo considerar a possibilidade da presença da GPA. Esses anticorpos têm mais especificidade para as vasculites sistêmicas do que o ANCA isoladamente. Mas ainda assim não possuem especificidade de 100% e podem aparecer em outras condições. Isso foi um aprendizado para mim também com esse caso.

**Céline Schveri (residente em reumatologia):** A revisão da literatura mostra que as lesões causadas por cocaína muitas vezes podem cursar com padrões mistos do ANCA, com ANCA atípico, e com anti-mieloperoxidase e anti-proteinase 3 positivos.

**Mayara Moraes (residente em neurologia):** Recordando, ele teve essa internação em 2017 com quadro de compressão medular por um processo infeccioso e/ou inflamatório em C1 e novamente se perdeu o seguimento deste paciente. Chegou a ter apenas uma ou duas consultas ambulatoriais neste período de 2017 a 2019, e mantinha o uso de cocaína. Agora em abril de 2019 ele retornou com uma nova queixa.

Ele deu entrada no serviço de emergência do hospital. Ele havia percebido que a cervicalgia vinha piorando, com diminuição da força em hemicorpo direito de instalação gradual, o que o motivou a procurar o serviço de emergência, além do apresentar náuseas e hiporexia. No dia em que ele procurou a emergência também tinha uma hipoestesia em membro inferior esquerdo. Apresentava tosse com secreção purulenta, apesar de negar febre. Relatava o suposto diagnóstico de vasculite que estava em acompanhamento, e também relatava o uso de drogas, dentre elas a cocaína. Estava em uso de prednisona 40mg por dia, omeprazol e tramadol quando tinha dor.

O exame físico da chegada mostrava os sinais vitais normais, sem hipertermia, hidratado, um pouco emagrecido. Na ausculta cardiopulmonar não havia alterações, nem no exame abdominal. No exame neurológico ele estava alerta, colaborativo, com hemiparesia em hemicorpo direito e com diminuição de sensibilidade tátil (hipoestesia) em hemicorpo à direita e membro inferior esquerdo, sem alterações cerebelares e sem irritação meníngea.

No serviço de emergência foram realizados exames laboratoriais e raio-X de tórax. Ele não tinha anemia, tinha uma leucocitose discreta sem presença de desvio à esquerda e plaquetas dentro no valor de referência. A proteína C reativa estava aumentada, em 50 mg/l, com função renal e transaminases dentro da normalidade. As sorologias de hepatite B, C, HIV e VDRL continuavam negativas e o ANCA, que foi solicitado também na entrada da emergência, tinha

o título de 1:80 e o padrão citoplasmático. A radiografia de tórax não evidenciava nódulos ou consolidações.

Levando em consideração sua história prévia pensou-se inicialmente em uma possível nova compressão medular, ou então uma infecção direta do sistema nervoso central por contiguidade, originada das lesões de cavidade oral e vias aéreas superiores. O plano inicial no dia da chegada foi iniciar piperacilina/tazobactam e metilprednisolona 40 mg/dia, medicações sintomáticas para controle de náuseas e dor, e solicitar ressonância magnética de crânio e região cervical, para reavaliação da lesão antiga e verificação de novas alterações.

Nos primeiros dias teve melhora da tosse e da expectoração, da aceitação alimentar e os sinais vitais se mantiveram estáveis como na chegada, porém manteve déficit sensitivo.

Os exames de ressonância magnética revelaram uma lesão com impregnação anelar, apresentando conteúdo com restrição à difusão, de 17x11x15mm, intra-axial na porção central do bulbo, compatível com abscesso do tronco cerebral. Existia um importante edema de parênquima cerebral circunjacente, e que se estendia caudalmente pela medula até atingir C4. Além disso um importante edema e impregnação comprometendo a articulação atlanto-axial, inclusive com sinais de fusão, sugerindo processo inflamatório/infeccioso nesta topografia. Ele tinha destruição de cavidade oral e de região retrofaringea também.

Novamente foi discutido o caso com equipe de neurocirurgia, com decisão por conduta conservadora. Ele já estava completando dez dias de piperacilina/tazobactam e então, por recomendação do serviço de infectologia, foi optado por iniciar ceftriaxona com dose para sistema nervoso central (2g de 12 em 12 horas). Foi substituída a metilprednisolona pela dexametasona 2 mg de 8 em 8 horas e solicitada uma avaliação da equipe de otorrinolaringologia. Foi realizada então nasofibroscopia, que constatou destruição septal ampla com múltiplas crostas, inclusive em rinofaringe, porém não foi identificada nenhuma fistula em que pudesse ser feito reparo cirúrgico direto.

O abscesso cerebral é uma infecção que pode ocorrer por contiguidade, e geralmente quando ela ocorre por esse motivo são abscessos únicos e adjacentes à lesão inicial, podendo ela ser uma cirurgia prévia, um processo infeccioso dentário, otológico ou do seio paranasal. Também pode ocorrer por via hematogênica, geralmente de origem cardíaca, principalmente em casos de endocardite, havendo então múltiplos abscessos que surgem nos limites dos territórios vasculares cerebrais, na área entre a substância branca e a cinzenta. E o principal fator de risco é a imunossupressão. Neste caso havia mais de um fator de imunossupressão: tanto o uso de drogas, quanto a desnutrição, e o uso crônico de corticoides.

No manejo dos abscessos pode ser necessária uma abordagem cirúrgica, geralmente quando ele atinge tamanho maior ou igual a 2,5 cm. Pode ser feita abordagem cirúrgica com uma aspiração guiada ou uma excisão cirúrgica, que tem sido cada vez menos indicada por ter mais complicações para o pacientes, sendo reservada para abscessos de fossa superior, que geralmente são únicos, bem superficiais e bem circunscritos ou para abscessos multiloculados em que poderia se necessitar múltiplas aspirações para atingir o objetivo da cirurgia. Para abscessos de tronco cerebral, como era o caso do paciente, o manejo preferencial é a aspiração seguida por terapia antimicrobiana ou, em abscessos menores, o tratamento conservador exclusivo, que inclui só a antibioticoterapia e demais medicações conforme necessárias. A terapia antimicrobiana é tipicamente bem prolongada e um

tratamento de quatro a oito semanas pode ser necessário. Em casos de abordagem cirúrgica há relatos de terapia um pouco menor, de três a quatro semanas.

Em todas as causas, os agentes mais comuns são *Streptococcus* e *Staphylococcus*, e há necessidade de pensar também em anaeróbios, principalmente em lesão de cavidade oral. Empiricamente, a escolha inicial de antibioticoterapia para o tratamento é a cefalosporina de 3ª geração associada ao metronidazol, e à vancomicina quando há suspeita de uma infecção estafilocócica. Os corticosteróides e os anticonvulsivantes não são feitos rotineiramente, mas podem ajudar em alguns casos, principalmente quando há muito edema (como no caso deste paciente) e no caso do foco dessa lesão estar causando crises epilépticas, respectivamente.<sup>1</sup>

Apesar da melhora inicial deste paciente (que com antibioticoterapia estava tendo boa resposta, se alimentando um pouco mais e ganhando um pouco de peso), passados dez dias houve uma piora importante da cervicalgia, de forma súbita, evoluindo em algumas horas com irradiação da dor para a região frontal, associada a fotofobia, náuseas e inapetência. Naquele momento ele estava restrito ao leito por conta da dor, não conseguindo erguer sequer o segmento cefálico. Em mobilização o paciente referia bastante dor, havendo rigidez de nuca ao exame físico. Apesar da piora importante da dor, ele mantinha os sinais vitais estáveis, estava alerta e bem orientado, sem nova alteração de força e com reflexos preservados, mantendo a hemiparesia e hipoestesia que já tinha. Tinha pupilas isocóricas e fotorreagentes, com motricidade ocular preservada, mímica facial sem alterações. Mas houve então o surgimento da rigidez de nuca que, até então, não havia ocorrido. Alguma suspeita neste momento?

**Plateia:** Meningite ou sangramento?

**Fabricio Neves (reumatologista):** Meningite, possivelmente bacteriana. Ele já tinha um abscesso cerebral, estava tratando de forma conservadora, o processo infeccioso poderia se disseminar, não é verdade? Pensaria nisso, em primeiro lugar. Pode também ser uma hemorragia subaracnóideia, com irritação meníngea e cefaleia. Pensaria nisso em segundo lugar.

**Mayara Moraes (residente em neurologia):** Com essa piora clínica foi solicitada uma nova tomografia de crânio, que nos surpreendeu com o seguinte achado: um volumoso pneumoencéfalo difuso, com maior bolsão localizado nas regiões frontais, determinando uma leve compressão sobre parênquima encefálico adjacente. Havia também volumosa quantidade de gás no interior do sistema ventricular supra e infratentorial, caracterizando pneumoventrículo, formando nível hidroaéreo, bem como nas cisternas de base e no interior do saco dural ao nível da região bulbar. Apareceram novamente ulcerações ósseas acometendo a totalidade do septo nasal, o arco anterior do atlas, extremidade do processo odontóide do eixo, com possível solução de continuidade entre a nasofaringe e o canal medular ao nível da transição crânio-vertebral. O parênquima cerebral tinha atenuação dentro da normalidade, a linha média estava centrada, e não havia focos de impregnação pelo meio de contraste.

Então, nesse momento, foi realizada uma nova discussão com a equipe da neurocirurgia e foi mantido a conduta de tratamento conservador, com a orientação principal de atentar para o rebaixamento de consciência, que seria o principal motivador para

uma abordagem cirúrgica para o pneumoencéfalo. Apesar dos sinais de meningismo, foi optado por não realização de punção lombar, porque poderia haver complicações devido a hipertensão intracraniana. A antibioticoterapia foi alterada para meropenem associado à vancomicina, e também decidiu-se realizar pulsoterapia de metilprednisolona intravenosa 1g/dia por três dias, para depois retornar para dexametasona em dose de 4 mg de 12 em 12h.

O pneumoencéfalo é, por definição, uma coleção de ar ou gás na cavidade intracraniana. Pode ter uma evolução aguda, como foi o caso de paciente, de menos de 72h, ou em alguns casos uma evolução mais tardia, dependendo da causa básica. Pode ser focal ou difuso e na maioria dos casos ele é benigno, assintomático e com resolução espontânea. Em alguns casos (com maior gravidade) ele pode ter a característica de ser hipertensivo, sendo volumoso, com efeito de massa sobre o encéfalo, levando a sinais e sintomas de hipertensão intracraniana.

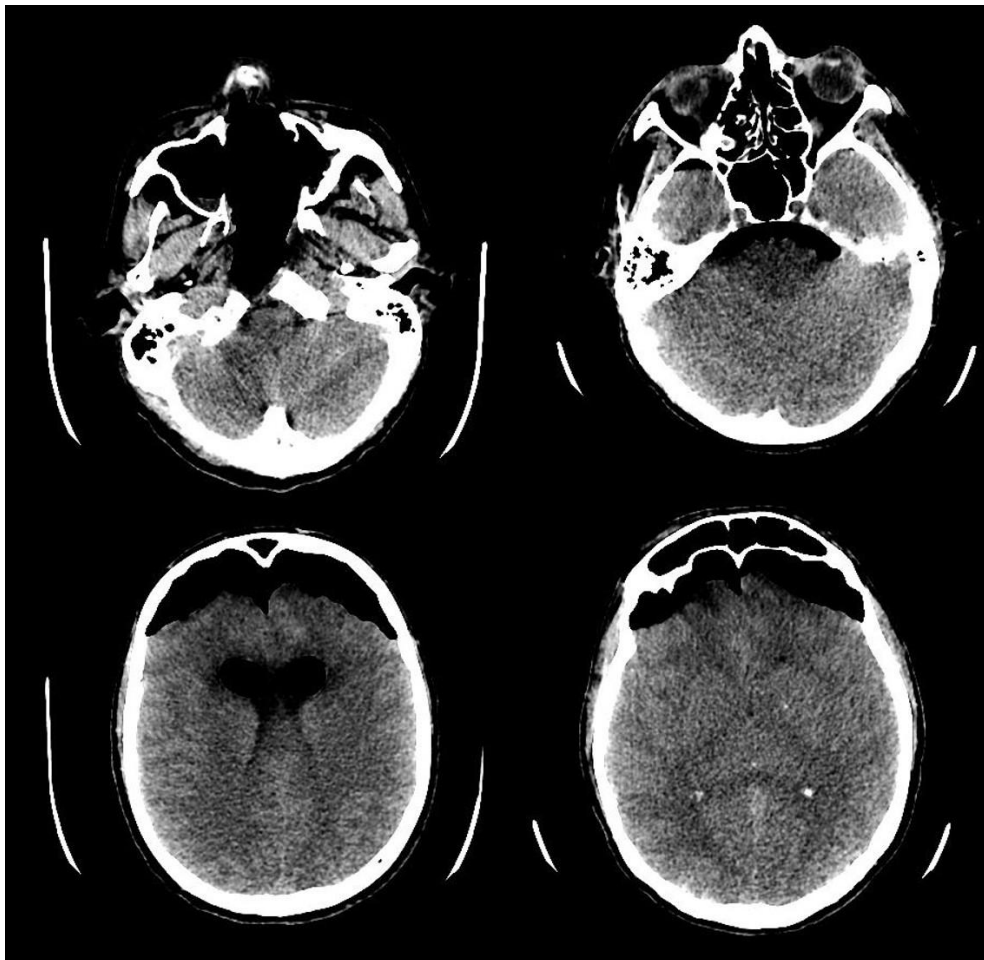
Há duas teorias para sua fisiopatogenia. A primeira delas é o mecanismo de válvula: por pequenas fissuras, em lesões de cavidade oral, nasal e da base de crânio, ocorre a entrada do ar quando há um aumento da pressão extracraniana em relação à intracraniana. Então, no caso de tosse ou de Valsalva o ar entra, e logo em seguida há o fechamento dessa fístula. O ar que entra fica represado, acumulando-se a cada repetição deste processo. Pode ser o caso deste paciente. A outra teoria é chamada de “garrafa invertida”, que ocorre quando existe uma pressão intracraniana negativa em relação à atmosférica, devido a diminuição excessiva do líquido cefalorraquidiano. Pode surgir quando há fístulas liquóricas, ou quando se faz uma drenagem iatrogênica. Nesse caso, a entrada de ar compensa a diferença de pressão, e, portanto, não deveria acontecer hipertensão intracraniana.

O sintoma mais comum é a cefaleia, e nos casos mais graves ocorre alteração dos níveis de consciência, com intensidade e duração que vai depender do volume do ar e da localização, podendo seguir com herniação de tronco cerebral, com parada cardíaca e óbito.

O tratamento vai ser definido conforme a etiologia, a forma do quadro neurológico, a extensão e o volume e a progressão da coleção de ar, podendo ser realizada a conduta conservadora nos pacientes assintomáticos sem o efeito de massa, e o tratamento cirúrgico, principalmente quando há efeito de massa e hipertensão intracraniana, quando há uma laceração corrigível de dura-máter, ou quando é a possível correção de outro defeito de base de crânio.

No tratamento conservador, como o que foi instituído para este paciente, deve ocorrer: repouso absoluto em decúbito dorsal e evitar manobras que aumentem a pressão intracraniana (uma das medidas é o uso de laxativos como a lactulose, para evitar esforço à evacuação). Analgesia adequada é fundamental. Antibioticoterapia sistêmica, na suspeita de meningite ou quando há lesão de cavidade oral ou vias aéreas, de forma profilática. Anticonvulsivantes, quando necessário. É importante evitar hipertermia e fazer adequado balanço hidro-eletrolítico.<sup>2-3</sup>

Na evolução, nosso paciente ainda apresentou aumento do pneumoencéfalo nos primeiros quatro dias, mas sempre mantendo inalterado o nível de consciência e o exame neurológico. Vale dizer que o uso de altas doses de morfina foi necessário ao longo de toda a internação do paciente, principalmente neste período.



**Figura 2.** Tomografia computadorizada de crânio evidenciando extensa destruição das estruturas ósseas da face, comprometendo a parede posterior da orofaringe (no alto, à esquerda), e o consequente pneumoencéfalo. O aspecto na imagem abaixo, à direita, é conhecido como “sinal do Monte Fuji”, devido à semelhança com o perfil desta montanha.

A partir daí, gradualmente houve diminuição da dor que se acompanhou por redução do pneumoencéfalo até seu completo desaparecimento, que pudemos acompanhar em tomografias do crânio seriadas. Ao longo dos dias o paciente foi melhorando a aceitação de dieta e ganhando peso, passou a elevar a cabeceira da cama e caminhar com o auxílio da esposa no corredor. O último exame de imagem nesta internação, novamente uma ressonância magnética, após 42 dias de antibioticoterapia com meropenem e vancomicina, revela completo desaparecimento tanto do pneumoencéfalo quanto do abscesso no bulbo, e a reconstituição dos tecidos da parede posterior da rinofaringe. Sua proteína C reativa sérica é normal neste momento (1,2 mg/l).

**Céline Schweri (residente em reumatologia):** E agora retornamos ao diagnóstico diferencial da doença de base: a grande dificuldade que temos neste caso de uma lesão destrutiva de face, principalmente de nariz e de seios da face, é fazer a diferenciação entre a lesão destrutiva induzida por cocaína e por uma vasculite primária.

A nomenclatura mais usada na literatura para a primeira hipótese é “Lesão Destrutiva da Linha Média Induzida por Cocaína” (CIMDL). Os quadros clínicos de lesão por cocaína e da GPA são semelhantes, mas a lesão por cocaína costuma fazer um quadro proporcionalmente mais localizado, enquanto na GPA se espera com mais frequência alterações em outros sistemas, com comprometimento pulmonar e renal também. Muitos artigos relataram que a presença de perfuração do palato deveria indicar o

diagnóstico de lesão induzida por cocaína, porque isso não ocorreria na GPA. E as lesões destrutivas da linha média que são geradas por cocaína geralmente são localmente mais graves que as causadas pela vasculite. Por outro lado, embora a GPA geralmente seja mais rica em manifestações sistêmicas, existem formas limitadas da doença que podem se confinar ao trato respiratório superior (geralmente comprometendo também as órbitas e o olho, menos afetados na CIMDL).<sup>4</sup> Mas, por outro lado, os pacientes com a doença induzida por cocaína podem ter o aparecimento de sinais de vasculite sistêmica, inclusive com púrpura e glomerulonefrite. Esses casos com exuberantes manifestações têm sido atribuídos à presença de levamisol (um agente imuno-estimulante) como adulterante adicionado à cocaína.<sup>5</sup>

No anatomopatológico há muitos achados que são similares entre as duas doenças, como infiltrados inflamatórios mistos, ou até a presença de microabscessos nas paredes vasculares, vasculite e necrose fibrinóide. Na lesão induzida por cocaína, não haveria achados específicos. Já a presença de alterações vasculares com granulomas e com células gigantes indica a presença de GPA.

Além da clínica e da patologia, temos a sorologia para contribuir ao diagnóstico. O problema é que o ANCA pode estar positivo na GPA, mas também pode estar positivo na lesão induzida por cocaína. E aí respondendo a questão anterior: estudos mostram que os anticorpos anti-mieloperoxidase e anti-proteinase 3 estão presentes nas lesões induzidas por cocaína em muitos casos, chegando a

100% dos pacientes em uma das séries. O que nos dá uma chance de diferenciar as duas entidades sorologicamente seria um anticorpo específico chamado anti-elastase, não pesquisado ainda em laboratórios de análise clínica rotineiramente.<sup>6</sup>

A importância de fazer esse diagnóstico diferencial é permitir a terapêutica adequada, porque na lesão por cocaína interromper o uso vai ser a base do tratamento; mas diante de um quadro de vasculite é necessário instituir uma terapia imunossupressora agressiva. Esta terapia é composta de duas fases. Primeiro, uma fase de indução, em que o objetivo é levar rapidamente à remissão da doença. Geralmente dura 3 a 6 meses, dependendo da resposta clínica, mas não raramente é preciso estender até 12 meses de tratamento. Ela é composta por corticoides em altas doses e um agente imunossupressor, sendo a primeira escolha a ciclofosfamida ou o rituximabe. Depois há a fase de manutenção, com intuito de evitar recidiva, geralmente com o uso em longo prazo da azatioprina ou metotrexate, podendo ser associada a prednisona em baixa dose.<sup>7</sup>

**Platea:** Em nenhum momento neste caso se repetiu a biópsia, ou o paciente foi abordado cirurgicamente, o que eu consideraria importante. E o diagnóstico dele é ou não de vasculite? Isso mudaria o tratamento.

**Céline Schweri (residente em reumatologia):** O diagnóstico dele no momento é de lesão destrutiva induzida por cocaína. A melhora clínica, radiológica e laboratorial, com a normalização da PCR e a reconstituição de tecidos se deu basicamente com o tratamento antimicrobiano e a abstinência de cocaína, e não ocorreria se ele tivesse uma vasculite primária.

**Fabricio Neves (reumatologista):** Por outro lado, essa doença tem um caráter inflamatório e autoimune. Milhões de pessoas usam cocaína no mundo e apenas poucas delas desenvolvem uma doença agressiva como esta, em que há manifestações de autoimunidade, clínicas e sorológicas. Isso nos sugere que não se trata de uma mera ação tóxica direta da cocaína, mas que algumas pessoas, predispostas por alguma razão (genética, epigenética, etc.), ao se exporem à cocaína, desenvolvem uma doença autoimune específica que ainda não tem um bom nome. Ela lembra a GPA, e nos momentos de exacerbação realmente pode ter minimizada sua atividade com o uso de corticoides. Mas essa doença não é a GPA e não deve receber imunossupressão contínua. É uma forma de doença autoimune cujos surtos podem ser prevenidos evitando a exposição ao agente desencadeante, que neste caso é a cocaína. Isso é interessante, mas não é um conceito novo: a febre reumática é outra doença autoimune que funciona assim, evitam-se seus surtos prevenindo a exposição a estreptococos. Talvez, se conhecêssemos os agentes desencadeantes de outras doenças autoimunes, elas poderiam ser tratadas definitivamente eliminando a exposição a estes agentes, em vez da imunossupressão contínua que fazemos hoje.

Nosso paciente está tendo alta hoje, com encaminhamento para o tratamento de dependência química, e está em abstinência durante todo o período de internação. Os tecidos de sua orofaringe e de seus seios paranasais estão, provavelmente, cicatrizando. Se este paciente inalar cocaína novamente, o fenômeno vai se repetir e talvez seja a última vez para ele. Por isso, a medida mais importante para preservar sua vida, mais do que uma cirurgia corretiva da suposta fístula que levou bactérias ao seu encéfalo ou o uso de corticoides em sua próxima exacerbação, seria mantê-lo definitivamente afastado das drogas.

## Referências

1. Chow, F. Brain and Spinal Epidural Abscess. *Continuum (Minneapolis)* 2018; 24: 1327–1348. doi: 10.1212/CON.0000000000000649
2. Clement AR, Palaniappan D, Panigrahi RK. Tension Pneumocephalus. *Anesthesiology* 2017; 127: 710. doi: 10.1097/ALN.0000000000001703.
3. Das JM, Bajaj J. Pneumocephalus. [Updated 2019 Jun 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535412/>
4. Trimarchi M, Bondi S, Della Torre E, Terreni MR, Bussi M. Palate perforation differentiates cocaine-induced midline destructive lesions from granulomatosis with polyangiitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017; 37: 281–285. doi: 10.14639/0392-100X-1586
5. Marquez J, Aguirre L, Muñoz C, Echeverri A, Restrepo M, Pinto LF. J. Cocaine-Levamisole-Induced Vasculitis/Vasculopathy Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19:36. doi: 10.1007/s11926-017-0653-9
6. Berman M, Daphna P, Elkayam O. Cocaine-Induced Vasculitis. *Rambam Maimonides Med J* 2016; 7: e0036. doi: 10.5041/RMMJ.10263
7. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev* 2014; 13:1121-1125. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017

## Case 2/19: “A face-destroying disease”



Céline Yasmine Schweri<sup>1</sup>, Mayara dos Santos Morais<sup>2</sup>, Fernanda Miranda<sup>3</sup>, Pietro Waltrick<sup>3</sup>, Pedro Antônio Meneghetti<sup>3</sup>, Lucas Ricchetti<sup>3</sup>, Katia Lin<sup>4</sup>, Fabricio Souza Neves<sup>5</sup>

1. Resident physician in rheumatology, University Hospital “Professor Polydoro Ernani of São Thiago”/EBSERH, Federal University of Santa Catarina
2. Resident physician in neurology, University Hospital “Professor Polydoro Ernani of São Thiago”/EBSERH, Federal University of Santa Catarina
3. Undergraduate medical student, Health Sciences Center, Federal University of Santa Catarina
4. Neurologist, professor, Department of Internal Medicine, Health Sciences Center, Federal University of Santa Catarina
5. Rheumatologist, professor, Department of Internal Medicine, Health Sciences Center, Federal University of Santa Catarina

Section editor: Fabricio de Souza Neves

### ABSTRACT

Case reported at the Clinical Cases Discussion Meeting of the University Hospital “Polydoro Ernani of São Thiago”, initiated by Profs. Jorge Dias de Matos, Marisa Helena César Coral and Rosemeri Maurici da Silva, July 2017. On June 13, 2019, in the medical school block, the case was presented and discussed: A 38-year-old male patient is followed at the rheumatology outpatient clinic with a destructive upper airway disease, pansinusopathy, positive ANCA and anti-proteinase 3. He is a chronic user of inhaled cocaine and corticosteroids. One day, he comes to the emergency room with acute headache and meningism. What is the diagnosis?

DOI: <https://doi.org/10.32963/bcmufsc.v5i3.3657>

Keywords: Granulomatosis with Poliangiitis; Cocaine; Cocaine-Related Disorders; Osteomyelitis; Pneumocephalon

Received in July 3, 2019; accepted in July 31, 2019.

Corresponding author: Céline Yasmine Schweri ([celine.schweri@gmail.com](mailto:celine.schweri@gmail.com))

**Céline Schweri (resident in rheumatology):** Good evening. A male patient, 38 years old, a bricklayer, married, first consulted at rheumatology outpatient clinic in September 2015, referred from the otorhinolaryngology outpatient clinic. He reported episodes of epistaxis for 2 years, with recurrent nasal obstruction and elimination of nasal crusts, progressive dysphagia and dysphonia, and generalized malaise and diffuse pain. He reported continued inhaled cocaine use for up to 20 years (having ceased for about 2 years, coinciding with the onset of symptoms - but admitting relapses of its use). He was also a smoker and a daily marijuana user. Past morbid history revealed peptic ulcer disease and one episode of upper gastrointestinal bleeding.

On physical examination, he was lucid, oriented, afebrile, anicteric, acyanotic, pale +++ / 4+. Vital signs were within normal range, cardiac and pulmonary auscultation revealed no abnormalities, as well as abdominal palpation. Face ectoscopy revealed the collapse of the nasal bridge (saddle nose), and rhinoscopy revealed destruction of the nasal septum.

He had laboratory tests made in May 2015. The blood count: hemoglobin of 5.6 g / dl, hypochromic and microcritic red blood cells, with RDW of 15%; leukogram with mild eosinophilia (510 eosinophils

/ mm<sup>3</sup>) and slightly elevated platelet counts (503,000 platelets / mm<sup>3</sup>). Normal creatinine, transaminases, canalicular enzymes and blood glucose. Negative treponemal and non-treponemal serologic tests for syphilis. Negative antinuclear antibodies. ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) was positive with titer 1:40 and cytoplasmic pattern. Urine examination showed 4,000 granular cylinders per mm<sup>3</sup>. A chest x-ray was normal.

There was also the anatomopathological result of nasal biopsy performed in January 2015 by the colleague otorhinolaryngologist: “fibrosis surmounted by dense mononuclear and neutrophil infiltrate. PAS negative for fungi. Negative BAAR. There is no granuloma. Suppurative inflammatory process.”

An upper digestive endoscopy showed esophageal moniliasis, gastritis and duodenal ulcer. A magnetic resonance imaging of the sinuses showed extensive destruction of the nasal septum, middle and inferior nasal turbinates and inferior ethmoidal trabecularis. There was also pansinusopathy (frontal, maxillary and ethmoidal).

At this consultation, intravenous iron infusions, omeprazole, fluconazole, albendazole, sulfamethoxazole-trimethoprim and prednisone at a dose of 60 mg / day were prescribed. He was also advised to maintain cocaine withdrawal.





**Figure 1.** Ectoscopy of the face with nasal bridge collapse (saddle nose)

At the return visit, the patient was feeling better. There were anemia improvement (hemoglobin 10.2 g / dl) and normalization of eosinophil and platelet count. The urine test no longer showed cylindruria. HBsAg, anti-HCV and anti-HIV negative; anti-HBs was negative but anti-HBc IgG positive. ESR was 38 mm/h and C-reactive protein concentration was 12.4 mg/l. ANCA remained positive, titer 1:80, but this time described as perinuclear pattern.

**Fabricio Neves (rheumatologist):** We then had an adult male patient with a destructive process of the nasal septum, who was a user of inhaled cocaine, but with a disease that is not limited to the nasal septum. It includes the presence of diffuse inflammatory findings in the face with pansinusopathy, it has positive ANCA repeatedly and, at least in the first presentation, it had granular cylinders on urine examination.

The diagnostic dilemma we had initially was to understand if the patient had granulomatosis with polyangiitis (GPA) or if he had a facial destructive disease secondary to cocaine use without a concomitant chronic autoimmune disease. With this initial diagnostic doubt, the treatment approach was also intermediate, not to the extreme of initiating the potent immunosuppression of GPA treatment, but also not to the other extreme of merely indicating abstinence from cocaine use. Improvement in anemia and treatment of infectious complications certainly contributed, but I had the feeling that corticosteroids made him feel better, with reduced crusting and nasal discharge, facial pain, and systemic malaise, because by reducing the dose of prednisone I had to increase it sometimes due to a few exacerbations of these symptoms, always with improvement. However, exacerbations were always associated with relapse in cocaine use, as reported by the patient. So, after a few months of follow-up I got the impression: "I don't think it's GPA, I think exacerbations are always caused by cocaine use and get better very quickly with corticosteroid therapy".

**Céline Schweri (resident in rheumatology):** But does anyone think of any other diagnostic hypotheses? In the differential diagnosis of granulomatosis with polyangiitis, there are several granulomatous and non-granulomatous diseases that can affect the nose and paranasal sinuses. Among them, we have infectious causes (mycobacteriosis, including tuberculosis; leprosy; syphilis; fungal infections, such as paracoccidioidomycosis and histoplasmosis; protozoa, such as leishmaniasis; bacterial, such as

rhinoscleroma due to *Klebsiella*); neoplastic causes (nasal lymphoma most often, formerly called lethal midline granuloma; and also nasal carcinoma); and other autoimmune diseases (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, sarcoidosis and granulomatous rosacea). And finally, cocaine-induced injury.

**Audience:** The biopsy performed in this case said there was no granuloma.

**Fabricio Neves (rheumatologist):** Yes, there was no granuloma found in the biopsy. Some of the diseases listed in Dr. Céline's differential diagnosis are not even granulomatous, including cocaine-induced injury. However, it is noteworthy that repeat biopsy is very useful for differential diagnosis. This first biopsy showed no granuloma or neoplasia and was negative for mycobacteria and fungi. However, this does not rule out these etiologies completely, as in a grossly inflamed area eventually a first biopsy does not define the diagnosis. Especially when clinical evolution is not compatible with the suspected diagnosis, a second or third biopsy is required. This patient was not submitted to another biopsy, because initially he evolved well, with improvement of symptoms.

**Céline Schweri (resident in rheumatology):** Along the follow-up in rheumatology clinic, the corticosteroids were gradually tapered. The patient was also accompanied by the gastroenterology service for the management of peptic disease. In December 2016, after one year of follow-up, ANCA was repeated, which this time was non-reactive.

**Fabricio Neves (rheumatologist):** From then on, follow-up became erratic. I believe the patient learned that he could manage the symptoms of exacerbations by increasing the prednisone dose. Thus he began to treat himself and tolerated occasional cocaine use again. He returned to medical attention only when a more serious complication occurred.

**Céline Schweri (resident in rheumatology):** In October 2017, he sought emergency unit with asthenia, anorexia, fever, drowsiness, cough and worsening of purulent nasal discharge, with foul odor. He had severe headache and reported blackened stools suggestive of melena. He also complained of neck pain that radiated to the upper limbs with limitation of their movement. He was hospitalized, receiving antibiotic therapy for sinusitis and during hospitalization evolved with tetraparesis, worse on the right. In view of this, a cranial computed tomography was performed (which did not reveal brain abnormalities - there was pansinusopathy and destruction of the nasal septum, ethmoidal floor and nose bones) and computed tomography of the cervical spine. This revealed bone erosions in the C1 anterior arch and odontoid process, associated with a small collection with air foci, which promotes indentation in the bulbomedullary transition. He was evaluated by the neurosurgery service, which concluded that there was no immediate surgical emergency and indicated to associate dexamethasone for the treatment with long-term antibiotics. Gradually, the patient evolved with neurological improvement and full recovery of strength in all four limbs and was discharged weeks later.

He returned to the rheumatology outpatient clinic in May 2018, when ANCA was positive again, with a titer of 1:80 and a cytoplasmic pattern. At the time, anti-proteinase 3 antibody screening was positive (anti-myeloperoxidase was negative).

**Audience:** Does the positivity of these antibodies reinforce the diagnostic possibility of autoimmune disease?

**Fabricio Neves (rheumatologist):** At this moment I really considered again the possibility of GPA, but I still was not convinced of this. These antibodies have more specificity for systemic vasculitis than ANCA alone, but they do not have 100% specificity and may appear under other conditions. That was a learning for me with this case.

**Céline Schveri (resident in rheumatology):** A review of the literature showed that cocaine lesions can often course with mixed ANCA patterns, atypical ANCA, as well as anti-myeloperoxidase and anti-proteinase 3 positive.

**Mayara Moraes (resident in neurology):** So, he was hospitalized in 2017 with spinal cord compression due to an infectious and / or inflammatory process in C1 and again the follow-up of this patient was lost. He had only one or two outpatient consultations in this period from 2017 to 2019 and was still using cocaine. Now in April 2019 he returned with a new complaint.

He was admitted to the hospital emergency service. He had noticed that the neck pain was getting worse, with a decrease in right hemibody strength, in addition to having nausea and hyporexia. On the day he sought emergency he also had a left lower limb hypoesthesia. He had cough with purulent discharge, although he denied fever. He reported the alleged diagnosis of vasculitis that was being followed, and reported the use of drugs, including cocaine. He was taking prednisone 40mg a day, omeprazole and tramadol.

Physical examination showed normal vital signs. In cardiopulmonary auscultation there were no alterations, nor in the abdominal examination. On neurological examination he was alert, collaborative, with hemiparesis in right hemibody and decreased tactile sensitivity (hypoesthesia) in right hemibody and left lower limb, without cerebellar changes and without meningeal irritation.

At the emergency service laboratory test and chest X-ray were performed. He had no anemia, had mild leukocytosis with no left shift and platelets within the reference value. C-reactive protein was increased by 50 mg/l, with normal renal function and transaminases. HBV, HCV, HIV, and VDRL serology were still negative, and ANCA, which was also requested at emergency entrance, had a titer of 1:80 and a cytoplasmic pattern. The chest X-ray showed no nodules or consolidations.

Considering its previous history, it was initially thought of a possible new spinal cord compression, or a contiguous direct infection of the central nervous system, originated from the lesions of the oral cavity and upper airways. The initial plan on the day of arrival was to initiate piperacillin / tazobactam and methylprednisolone 40 mg / day, symptomatic medications to control nausea and pain, and to request magnetic resonance imaging of the skull and cervical region for reevaluation of the old lesion and verification of changes.

In the early days there was an improvement in cough and sputum, food acceptance and vital signs remained stable as on arrival, but the neurologic deficit remained.

Magnetic resonance imaging revealed a lesion with annular impregnation, with 17x11x15mm, diffusion-restricted content, intra-axial in the central portion of the bulb, compatible with brainstem abscess. There was an important edema of the surrounding cerebral parenchyma, which extended caudally through the medulla until it reached C4. In addition, an important edema and impregnation compromising the atlantoaxial joint, including signs of fusion, were

observed, suggesting an inflammatory / infectious process in this topography. He had destruction of the oral cavity and retropharyngeal region as well.

Again, the case was discussed with a neurosurgery team, with a decision for conservative conduct. He was already completing ten days of piperacillin / tazobactam and so after evaluation with the infectious disease department, we opted to start ceftriaxone with central nervous system dose (2 g every 12 hours). Methylprednisolone was replaced by dexamethasone 2 mg every 8 hours and an assessment by the otolaryngology team was requested. Nasofibroscopy was then performed. Wide septal destruction with multiple crusts in the rhinopharynx was observed, but no fistula in which direct surgical repair could be performed was identified.

Cerebral abscess is an infection that can occur contiguously to a source of microorganisms, and usually when it occurs for this reason, it is a single abscess adjacent to the initial injury. The initial source may be previous surgery, or an dental, otological or paranasal sinus infectious disease. It can also occur by hematogenous route, especially in cases of endocarditis, and so there are multiple different abscesses, which affect the sites of vascular territories at their limits and the area between white matter and gray matter. The main risk factor is immunosuppression, and our patient had more than one factor to be immunosuppressed: drug abuse, malnutrition, and chronic corticosteroid use.

In the management of brain abscesses a surgical approach may be necessary, usually when it reaches a size greater than or equal to 2.5 cm. Surgical approach may be performed with guided aspiration or surgical excision. Excision has been less indicated, being reserved for upper fossa abscesses, which are usually single, very shallow and well circumscribed or for multiloculated abscesses in which multiple aspirations could be required to achieve the goal of surgery. For brainstem abscesses, as was the case, the preferred management is aspiration followed by antimicrobial therapy or, in minor abscesses, exclusive conservative treatment, which includes only antibiotic therapy and other medications as needed. Antimicrobial therapy is typically prolonged, so treatment of four to eight weeks may be required. In cases of surgical approach there are reports of slightly shorter therapy, from three to four weeks.

In all causes, the most common agents are *Streptococcus* and *Staphylococcus*, and anaerobes, especially in oral cavity lesions. Empirically, the initial choice of antibiotic therapy for treatment is 3rd generation cephalosporin associated with metronidazole, and vancomycin when a staphylococcal infection is suspected. Corticosteroids are not routinely done, but may help in some cases, especially when there is symptomatic edema, as in the case of the patient who had significant surrounding edema. Anticonvulsants can be used if the focus of this lesion causes epileptic seizures.<sup>1</sup>

There was initial improvement of this patient with antibiotic therapy (he was eating more and gaining weight), but after ten days he had a significant worsening of the neck pain, progressing in a few hours with irradiation of to the frontal region, associated with photophobia, nausea and inappetence. At that moment, he was restricted to the bed because of pain, unable to lift even the cephalic segment. In mobilization, the patient reported severe pain, with neck stiffness on physical examination. Despite the significant worsening of pain, he kept stable vital signs stable, he was alert and well oriented, with no further change in strength and reflexes, maintaining the hemiparesis and hypoesthesia he already had. Pupils were isochoric and photoreactive, with preserved eye motricity, and facial movements

were preserved. But then there was the emergence of neck stiffness. Any suspicions right now?

**Audience:** Meningitis or bleeding?

**Fabricio Neves (rheumatologist):** Meningitis, possibly bacterial. He already had a brain abscess, was treating conservatively, the infectious process could spread, wouldn't it? I would think about that in the first place. It may also be a subarachnoid hemorrhage, with meningeal irritation and headache. I would think about that second.

**Mayara Moraes (resident in neurology):** With this clinical worsening, a new cranial tomography was requested, which surprised us with the following finding: a large diffuse pneumoencephalon, predominately located in the frontal regions, determining a slight compression over the adjacent brain parenchyma. There was also a large amount of gas inside the supra and infratentorial ventricular system, characterizing pneumoventricles, forming a hydro-air level, as well as in the basal cisterns and inside the dural sac at the level of the bulbar region. Bone ulcerations appeared again, affecting the entire nasal septum, the anterior atlas arch, the end of the odontoid process of the apex, with possible solution of continuity between the nasopharynx and the medullary canal at the cranio-vertebral transition level. The brain parenchyma was attenuated within normal range, the midline was centered, and there were no foci of contrast enhancement.

Then, at this moment, a new discussion was held with the neurosurgery team and the conservative treatment approach was maintained, with the main orientation of paying attention to possible lowering of consciousness, which would be the main motivator for a surgical approach to the pneumocephalus. Despite the signs of meningism, we chose not to perform lumbar puncture because there could be complications due to intracranial hypertension. Antibiotic therapy was changed to meropenem associated with vancomycin, and it was also decided to undergo intravenous methylprednisolone pulse therapy 1g/day for three days, then to return to dexamethasone at a dose of 4 mg every 12h.

Pneumoencephalon is, by definition, a collection of air or gas in the intracranial cavity. It may have an acute course, such as this patient, of less than 72 hours, or in some cases a later course depending on the underlying cause. It can be focal or diffuse and, in most cases, it is benign, asymptomatic and spontaneously resolved. In some cases (more severe) it may have the characteristic of being

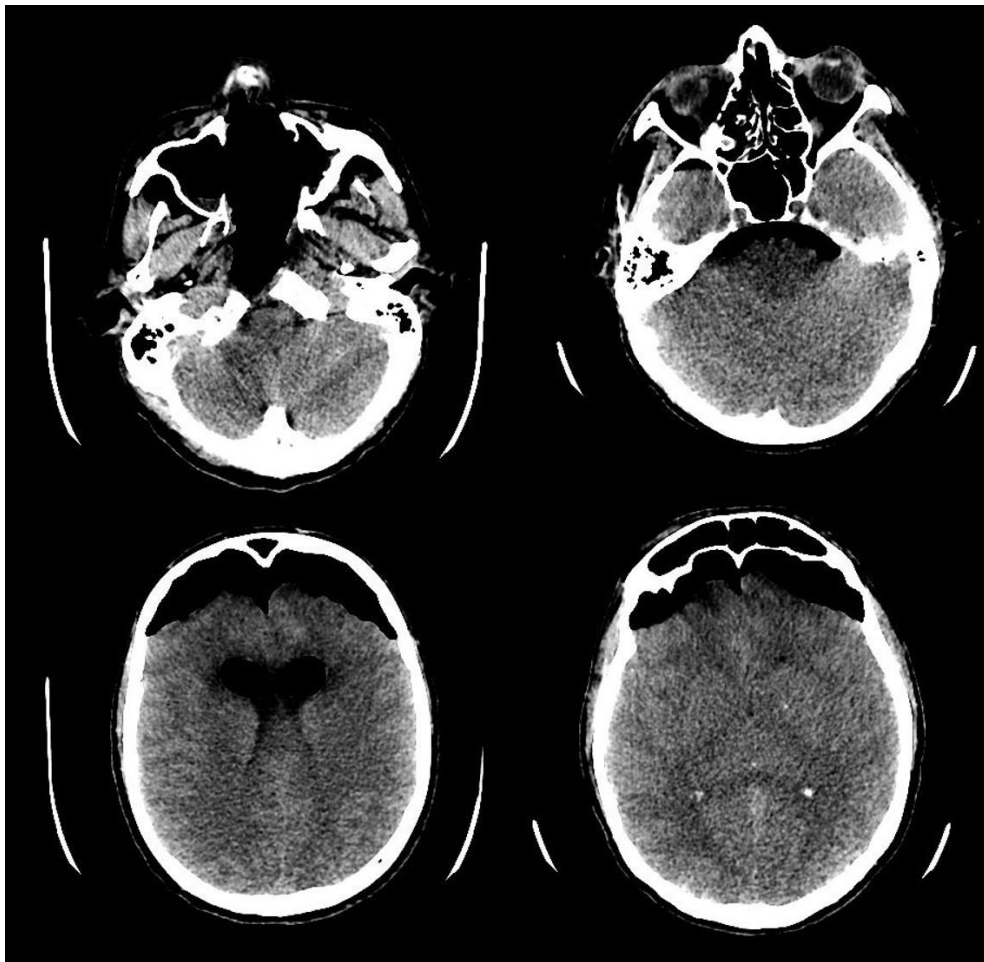
hypertensive, with mass effect on the brain, leading to signs and symptoms of intracranial hypertension.

There are two theories for its pathophysiology. The first of these is the valve mechanism: through small fissures, from oral or nasal cavity lesions or through skull base lesions, air enters when there is an increase in extracranial to intracranial pressure. Then, in the case of cough or Valsalva, the air enters, and soon after this the fistula closes, and the incoming air is entrapped, accumulating with each repetition of this process. This may be the case with this patient. The other theory is called "inverted bottle", which would occur when there is negative intracranial pressure in relation to atmospheric pressure, occurring with excessive decrease of cerebrospinal fluid, especially when there is cerebrospinal fluid fistula, or iatrogenic drainage. In this case, air intake compensates for the pressure difference, and therefore intracranial hypertension should not occur.

The most common symptom is headache, and in the most severe cases there is alteration of consciousness, which intensity and duration will depend on air volume and location, and may lead to brainstem herniation, cardiac arrest and death. The treatment will be defined according to the etiology, the severity of the neurological compromise, the extent and volume and the progression of the air collection. Usually: conservative management in asymptomatic patients without mass effect, and surgical treatment when there is mass effect and intracranial hypertension, when there is a correctable laceration of the dura mater, or when it is possible to correct another skull base defect.

Conservative treatment, such as the one instituted for this patient, is based on absolute rest in the supine position and to avoid maneuvers that increase intracranial pressure (one of the measures is the use of laxatives such as lactulose to avoid straining in bowel movement). Proper analgesia is critical. Systemic antibiotic therapy, in suspected meningitis or oral/nasal cavity injury. Anticonvulsants when necessary. It is important to avoid hyperthermia and to make adequate electrolyte balance.<sup>2-3</sup>

In the first four days, our patient still presented increase in pneumocephalus size, but always keeping a stable level of consciousness and neurological examination was always unchanged. It is worth mentioning that the use of high doses of morphine was necessary throughout the patient's hospitalization, especially during this period.



**Figure 2.** Cranial computed tomography showing extensive destruction of the bony structures of the face, compromising the posterior wall of the oropharynx (upper left), and the consequent pneumoencephalon. The aspect in the image below, on the right, is known as the “Mount Fuji sign” due to the similarity with the profile of this mountain.

From then on, there was gradually a decrease in pain, which was followed by a reduction in the pneumoencephalus until its complete disappearance on CT scans of the skull. Along the next weeks he gained weight, raised the head of the bed and walking with the help of his wife in the corridor. The last imaging examination at this hospitalization, again an MRI after 42 days of meropenem and vancomycin antibiotic therapy, reveals complete disappearance of both the pneumoencephalon and the abscess in the bulb, and the reconstitution of the rhinopharynx posterior wall tissues. His serum C-reactive protein is normal at this time (1.2 mg / l).

**Céline Schveri (resident in rheumatology):** And now we return to the differential diagnosis of the underlying disease. The major difficulty when dealing with this destructive lesion of the face is to differentiate between the destructive cocaine-induced lesion and a primary vasculitis.

The most commonly used nomenclature in the literature for the first hypothesis is “Cocaine-Induced Midline Destructive Injury” (CIMDL). The clinical symptoms of cocaine injury and GPA are similar, but CIMDL tends to be proportionally more localized, while changes in GPA are more often expected in other systems, with pulmonary and renal impairment as well. Many articles have reported that palate perforation should be considered as a marker of CIMDL, because this injury would not appear in GPA. And the destructive midline

lesions that are generated by cocaine are usually locally more severe than those caused by vasculitis. On the other hand, although GPA is usually richer in systemic manifestations, there are limited forms of the disease that can be confined to the upper respiratory tract (but usually affecting the orbits and eye).<sup>4</sup> Otherwise, patients with cocaine-induced disease may also have signs of systemic vasculitis, including purpura and glomerulonephritis. These systemic findings have been attributed to the presence of levamisole (an immunostimulatory agent) as an adulterant added to cocaine.<sup>5</sup>

In pathologic examination there are many findings that are similar in the two diseases, such as mixed inflammatory infiltrates, or even the presence of microabscesses in the vascular walls, vasculitis and fibrinoid necrosis. For cocaine-induced injury, there would be no specific findings. But the presence of vascular alterations with granulomas with giant cells indicates the presence of GPA.

In addition to clinical and pathology, we have serology to contribute to the diagnosis. The problem is that ANCA may be positive in GPA, but may also be positive in cocaine-induced injury. And then answering the previous question: Studies show that anti-myeloperoxidase and anti-proteinase 3 are present in cocaine-induced lesions in many cases, reaching 100% of patients in one of the series. What gives us a chance to differentiate the two entities

serologically would be a specific antibody called anti-elastase, not yet routinely performed in clinical analysis laboratories.<sup>6</sup>

The importance of making this differential diagnosis is to allow adequate therapy, because in cocaine injury discontinuing the drug use will be the basis of treatment; but in the face of primary vasculitis, aggressive immunosuppressive therapy must be instituted. This therapy consists of two phases. First, an induction phase, where the goal is to quickly lead to remission of the disease. It usually lasts 3 to 6 months, depending on the clinical response, but it is not uncommon to extend up to 12 months of treatment. It is composed of high dose corticosteroids and an immunosuppressive agent, being the first choice cyclophosphamide or rituximab. Then there is the maintenance phase to prevent relapse, usually with long-term use of azathioprine or methotrexate, which may be associated with low dose prednisone.<sup>7</sup>

**Audience:** At no time was the biopsy repeated or the patient surgically approached, which I would consider important. And is his diagnosis vasculitis or not? That would change the treatment.

**Céline Schweri (resident in rheumatology):** His diagnosis now is cocaine-induced midline destructive injury. Clinical, radiological, and laboratory improvement with CRP normalization and tissue reconstitution were primarily due to antimicrobial treatment and cocaine abstinence and would not occur without intensive immunosuppression if he had GPA.

**Fabricio Neves (rheumatologist):** On the other hand, this disease also has an inflammatory and autoimmune basis. Millions of people use cocaine in the world and only a few develop an aggressive disease such as this, in which there are clinical and serological manifestations of autoimmunity. This suggests that CIMDL is not merely a direct toxic action of cocaine. Some people, predisposed for some reason (genetics, epigenetics, etc.), when exposed to cocaine develop a specific autoimmune disease that does not yet have a better name. It resembles GPA, and its flares may actually been minimized with the use of corticosteroids. But this disease is not GPA and should not receive continuous immunosuppression. It is probably a form of autoimmune disease whose flares can be prevented by avoiding exposure to the triggering agent, which in this case is cocaine. This is interesting but not a new concept: rheumatic fever is another autoimmune disease that works like this, we prevent its flares by preventing patient exposure to streptococci. Perhaps if we knew the triggering agents of other autoimmune diseases, they could be treated definitively by eliminating exposure to these agents rather than the continuous immunosuppression we use nowadays.

Our patient is discharged today, with referral for treatment for chemical dependence, and he did not use cocaine throughout the whole hospitalization period. The tissues of his rhinopharynx and his paranasal sinuses are probably healing. If this patient inhales cocaine again, the phenomenon will recur and may be the last time for him. Therefore, the most important measure to preserve his life, rather than corrective surgery for the alleged fistula that brought bacteria to his brainstem or the use of corticosteroids in his next flare of disease, would be to keep him permanently away from cocaine.

## References

1. Chow, F. Brain and Spinal Epidural Abscess. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2018; 24: 1327–1348. doi: 10.1212/CON.0000000000000649
2. Clement AR, Palaniappan D, Panigrahi RK. Tension Pneumocephalus. *Anesthesiology* 2017; 127: 710. doi: 10.1097/ALN.0000000000001703.
3. Das JM, Bajaj J. Pneumocephalus. [Updated 2019 Jun 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535412/>
4. Trimarchi M, Bondi S, Della Torre E, Terreni MR, Bussi M. Palate perforation differentiates cocaine-induced midline destructive lesions from granulomatosis with polyangiitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017; 37: 281–285. doi: 10.14639/0392-100X-1586
5. Marquez J, Aguirre L, Muñoz C, Echeverri A, Restrepo M, Pinto LF. J. Cocaine-Levamisole-Induced Vasculitis/Vasculopathy Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19:36. doi: 10.1007/s11926-017-0653-9
6. Berman M, Daphna P, Elkayam O. Cocaine-Induced Vasculitis. *Rambam Maimonides Med J* 2016; 7: e0036. doi: 10.5041/RMMJ.10263
7. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev* 2014; 13:1121-1125. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017



# Hipercalcemia

Autores: Iara de Souza Coelho, Larissa Cubas, Leandro Medeiros e Lucas Fernando Lanfredi. Bol Curso Med UFSC 2019; 5 (3): 45.

## O que é?

É uma condição médica em que o nível de cálcio sérico atinge níveis maiores de 10,5 mg/dL.

## Qual é o quadro clínico?



O quadro clínico é variável e está relacionado à intensidade da elevação sérica de cálcio e à velocidade com que esta se instala. Os sinais e sintomas, em geral, são inespecíficos, mas podem estar presentes em casos de hipercalcemia: fraqueza muscular, artralgia, nefrolitíase, poliúria, encurtamento do intervalo QT.

## Quais são as principais causas?



As causas mais comuns de hipercalcemia são **hiperparatireoidismo primário e malignidade**. No entanto, podem causar hipercalcemia: insuficiência renal crônica; excesso de vitamina D, principalmente por doenças como sarcoidose, tuberculose, coccidioidomicose ou pelo consumo em excesso e, ainda, efeito colateral ao uso de certos medicamentos como lítio.

## Como é classificada?



Leve: Valores entre 10.5 e 12 mg/dL.

Moderada: Valores entre 12 e 14 mg/dL. Podendo ser:  
- Aguda: aumento repentino, com sintomatologia  
- Crônica: aumento acontece de forma gradual e assintomática

Grave: Valores acima de 14 mg/dL.

## Quais são as formas de tratamento?



Em casos de hipercalcemia leve ou moderada crônica, não há necessidade de tratamento imediato.

Adotam-se medidas para evitar fatores que possam elevar a calcemia, tais como: diuréticos tiazídicos e terapia com carbonato de lítio, depleção de volume, repouso prolongado ou inatividade e dieta rica em cálcio (> 1000 mg/dia). Recomenda-se hidratação adequada (pelo menos seis a oito copos de água por dia) para minimizar o risco de nefrolitíase.

Para manifestações de hipercalcemia moderada aguda ou grave, o tratamento imediato é necessário. Faz-se a administração simultânea de solução salina, calcitonina e bifosfonato.

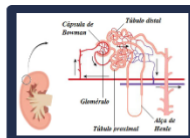
## Como funcionam as medidas terapêuticas?

### SOLUÇÃO SALINA



Previne a desidratação e aumenta excreção urinária de cálcio. Administra-se, inicialmente, de 200 a 300 mL/hora, que é então ajustada para manter a produção de urina entre 100 e 150 mL/hora.

### CALCITONINA



Aumenta a excreção renal de cálcio e inibe a ação dos osteoclastos. Tem efeito rápido, com início em 4 a 6 horas, porém tem baixa eficácia após 48 horas.

### BIFOSFONATOS



Mais eficazes na redução sérica de cálcio, mas seu efeito máximo ocorre entre 2 e 4 dias após sua administração. Atuam por adsorverem à superfície da hidroxiapatita óssea e inibirem a liberação de cálcio, reduzindo a reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Ácido zoledrônico e pamidronato são os bifosfonatos mais usados.

### Bibliografia utilizada:

MARTINS, Herlon Saraiva; BRANDÃO NETO, Rodrigo Antonio. Hipercalcemia. In: MARTINS, Herlon Saraiva; BRANDÃO NETO, Rodrigo Antonio; VELASCO, Irineu Tadeu. Medicina de emergências: abordagem prática. 11. ed. Barueri: Manole, 2016. Cap. 85. p. 1339-1349. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypercalcemia/contributor-disclosure> <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/159/diagnosis-approach>

## Formatura da 98ª turma do curso de medicina da UFSC, Florianópolis, turma “Profa. Simone Van de Sande Lee”

No dia 12 de julho ocorreu a cerimônia de colação de grau da 98ª turma do curso de medicina da UFSC em Florianópolis, turma “Professora Simone Van de Sande Lee”. Os oradores da turma, acadêmicos João Luiz Ramos e Pedro Leite Costa Franco narraram um pouco da jornada que todo estudante vive até chegar ao fim do curso de graduação:

### Mudança:

“Pessoas com diferentes histórias, origens, classes sociais, que em sua maioria deixaram para trás familiares e amigos e vieram para a Ilha em busca dos seus sonhos. (...) Tiveram que se apoiar e aprender umas com as outras.”

### Dificuldades:

“provas de embriologia, os roteiros intermináveis de anatomia, as lâminas de histologia (...) “achávamos que a medicina estava fazendo de tudo para desistirmos dela”

### Apoios:

“a felicidade por poder pagar 1,50 em um prato de comida no restaurante universitário”

### Evolução:

“nos demos conta do nosso significado para o doente e sua família e descobrimos a partir daí a essência do que é ser médico”

### Mais uma mudança:

“[somos] médicos. A nossa profissão não é fácil. Portamos um poder incalculável sobre o que as pessoas têm de mais precioso, que é a sua saúde. Não subestimemos o tamanho da responsabilidade que acompanha esse poder.”

A paraninfa, Dra. Diana Oliveira Teixeira, lembrou aos novos colegas que não devem ficar sozinhos na jornada que se inicia. Há que se ter apoio na família e nos colegas. E há que se apoiar os próximos:

“Lembrem-se: Sozinhos não remamos muito distante, porém, JUNTOS conseguimos remar grandes distâncias. Então, não se esqueçam de JUNTOS lutar pelos direitos da classe médica, ofício que tanto nos enche de orgulho e emoção (e que vem sendo tão pouco compreendido e valorizado). (...) Mesmo com todos os percalços, atribulações e estresses que a vida de trabalho os cause, jamais esqueçam que vocês têm um porto seguro. Seus pais, irmãos, amigos, pessoas queridas... sempre haverá alguém de braços abertos e com colo quentinho e calmo para acalotá-los. Pessoas (sejam da nossa família de sangue ou de coração), que sempre torceram e continuam torcendo por vocês.”

A vice-reitora, Professora Alacoque Herdmann, destacou que o trabalho e estudo dos novos médicos deve contribuir para a sociedade:

“A área das Ciências Médicas é a mais antiga, avançada e consolidada das Ciências da Saúde. (...) Desejamos que sigam conquistando referência, visibilidade, inserção, reconhecimento e impactos no país. (...) Estejam atentos às modificações que a incorporação de novos paradigmas produz na relação entre os diversos atores sociais e no contexto da saúde e vida dos cidadãos e na percepção de seus deveres, direitos e compromissos éticos. (...) O país precisa das vossas aptidões, competências e habilidades como profissionais médicos (...) pelo desenvolvimento (...), o melhor futuro da humanidade e de nosso planeta!”

“Saudações universitárias!”



Os oradores da turma, Pedro Leite Costa Franco e João Luiz Ramos

## Sobre o “Boletim do Curso de Medicina da UFSC”

### Submissões para publicação:

Preferencialmente online através do sistema Open Journals System. Acesso em: <http://ojs.sites.ufsc.br/index.php/medicina> (crie seu login e senha para acesso à revista através da página de cadastro, clicando em “Sobre” e em “Submissões”), ou por e-mail direto ao editor, com os arquivos em anexo.

### Diretrizes para Autores

Trabalhos enviados para publicação devem ser montados em arquivo .doc ou .docx, em língua portuguesa, com a seguinte estrutura:

Página de rosto: indicando a sessão em que pretende publicar o trabalho (veja detalhes das sessões em "Políticas de Sessão"), título, identificação dos autores em ordem de citação (nome completo, setor de trabalho, titulação e email de contato), endereço para correspondência do autor responsável pelos contatos.

A declaração de conflitos de interesse dos autores deve aparecer na folha de rosto e será publicada junto ao trabalho. Incluir fontes de apoio financeiro ao trabalho e citar se os autores possuem vinculação a empresas/coletivos/partidos que tenham interesse na divulgação das informações do trabalho.

Deve ser anexado um documento .pdf contendo o seguinte texto: "Declaração de concordância - os autores abaixo assinados declaram que concordam com a publicação do trabalho intitulado (escrever o título do trabalho) em "Boletim do Curso de Medicina da UFSC" e que aceitam as normas de publicação neste periódico. Os autores declaram os seguintes conflitos de interesse: (declarar ligação a empresas/coletivos/partidos/movimentos com interesse na divulgação das informações do trabalho). Cidade, data - Nome completo, e-mail e assinatura de todos os autores"

Segunda página (esta, em português e em inglês): Resumo com até 250 palavras (estruturado da mesma forma que o artigo), seguido de três a seis palavras-chave, separadas por ponto-e-vírgula, para indexação (baseadas no DECS - descritores em ciências da saúde)

Em seguida, o artigo (com o máximo de 3000 palavras). Se **artigo original**, estruturado em seções (Introdução, Objetivos, Método, Resultados, Discussão e Conclusões). Artigos de **revisão** podem ter estrutura Introdução, Método, Revisão e Conclusões. As seções "**artigos**", "**o que o residente lê**" e "**cartas**" tem estrutura livre e não exigem resumo. Na seção "infográfico", aceita-se o trabalho na forma de ilustração, que deve conter todas as informações relevantes, incluindo nomes dos autores e referências.

Trabalhos envolvendo pesquisa com seres humanos ou animais devem mencionar a aprovação no respectivo Comitê de Ética em Pesquisa. Ensaios clínicos devem mencionar o registro em órgão competente.

O artigo deve ser escrito em fonte Times New Roman, tamanho 12, espaço simples. As referências devem seguir a norma de Vancouver, conforme divulgadas nas orientações para o Trabalho de Conclusão de Curso da Medicina (<http://www.medicina.ufsc.br/files/2011/11/NORMAS-TCC-MEDUFSC-2011.pdf>) e nas orientações de normatização de trabalhos acadêmicos da Biblioteca Universitária (<http://portal.bu.ufsc.br/normalizacao/>), sendo numeradas ao longo do texto em algarismos arábicos sobrescritos.

Figuras e tabelas devem seguir as mesmas normas do TCC da medicina (<http://www.medicina.ufsc.br/files/2011/11/NORMAS-TCC-MEDUFSC-2011.pdf>). Tabelas podem ser incorporadas no mesmo arquivo do texto; figuras podem ser incorporadas no texto, mas também devem ser encaminhadas como "arquivo suplementar".