09/32-01/35
Rev. bras. alerg. imunopatol.
Copyright © 2009 by ASBAI

RELATO DE CASO

Sepse por *S. aureus* em paciente com Dermatite Atópica e Eczema Herpético: Relato de caso

Sepsis by S. aureus in a patient with Atopic dermatitis and Herpeticum eczema: a case report

Francisco F.A. Rios[1], Márcia C. Mallozi[2], Dirceu Solé[3]

Resumo

O objetivo deste relato de caso foi apresentar uma paciente com dermatite atópica (DA) e que no primeiro ano de vida desenvolveu quadro infeccioso grave com eczema difuso em face, pescoço e tórax, acompanhado de celulite peri-orbitária bilateral, febre alta, gemência, hipoatividade e acentuado comprometimento do estado geral. Pele xerótica com lesões vesículares, umbilicadas e com secreção purulenta. O isolamento de *Staphyloccus aureus* em hemocultura confirmou a suspeita de septicemia e o tratamento antimicrobiano efetivo (Ceftriaxona e Oxacilina) permitiu o seu controle e evidenciou a presença de *Eczema herpeticum* em face. O tratamento com Aciclovir intravenoso e cuidados locais possibilitaram o seu controle. A infecção viral funcionou como porta de entrada para o *S.aureus* causando a septicemia, pouco comum em DA não complicada.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(1):35-38 dermatite, atopia, eczema herpético, sepse, *Staphylococcus aureus*, dermatite atópica

Abstract

The aim of this report is to relate a one year-old female patient with atopic dermatitis (AD) that developed a severe infectious clinical picture associated with diffuse eczema in face, neck and thorax, bilateral per orbital cellulite, elevated fever, groaning, underactivity, and accentuated commitment of general condition. Pustule umbilicated vesicles over a xerotic skin were observed. Hemoculture reveals Growing of *Staphyloccus aureus* in hemoculture confirmed septicemia diagnose and specific antibiotic therapy (Ceftriaxona e Oxacilina) allowed its control and put in evidence the presence of facial *Herpeticum eczema*. The intravenous treatment with Acyclovir associated with local care enable its control. Virus infection was the *S. aureus* entrance door causing septicemia, uncommon in no complicated DA patients.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(1):35-38 dermatitis, atopy, eczema herpeticum, sepsis, *Staphylococcus aureus*, atopic dermatitis

1. Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia;
2. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina do ABC, Pesquisadora Associada e Médica da Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica da UNIFESP;
3. Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Depto de Pediatria, UNIFESP

Artigo submetido em 16.05.2008, aceito em 21.10.2008.

Introdução

Diversas infecções virais, bacterianas e fúngicas podem ocorrer em pacientes com Dermatite Atópica (DA). Entre as virais o *Eczema herpeticum* (EH) é a mais importante e comum. A quebra da barreira natural da pele nos pacientes com DA facilita o acesso destes microorganismos. Além disso, o predomínio de células Th2 com alta produção de IL-4 induz a produção de IgE e inibe a produção de IFN- γ na pele, facilitando a colonização e crescimento viral.

Relato do caso

MLGAS, um ano de idade, gênero feminino, branco, natural e residente de São Paulo, apresentou-se no PS com quadro de eczema difuso em face, pescoço e tórax, acompanhado de celulite peri-orbitária bilateral, febre (39,8°C), gemência, hipoatividade e acentuado comprometimento do estado geral com piora em doze horas. Apresentava pele difusamente xerótica e a lesão eczematosa mostrava lesões vesiculares, umbilicadas, exsudativas e fissuras peri-orbitárias com secreção purulenta (figura 1). Diante do acentuado comprometimento do estado geral, aventou-se a possibilidade de septicemia em paciente com DA sendo a paciente internada em unidade de cuidados semi-intensivos.

Antes de se identificar o germe na hemocultura colhida à admissão, iniciou-se esquema terapêutico com Ceftriaxona (500 mg/dia) e Oxacilina (500 mg/dia) intravenosos, além de higienização das lesões, com melhora gradual do estado geral da paciente. Este esquema foi mantido após a identificação de *Staphylococcus aureus* à hemocultura. Embora houvesse melhora do estado geral, houve piora das lesões quando se confirmou a presença de *Eczema herpeticum* em associação à dermatite atópica de base. Nessa ocasião iniciou-se a administração de Aciclovir intravenoso (250 mg/m^2, três vezes/dia) e a paciente evoluiu com excelente resposta (figura 2).

Discussão

A DA é doença inflamatória crônica da pele que afeta cerca de 10% das crianças e com frequência está associada a outras condições atópicas como asma, rinite e alergia alimentar[1]. O aumento na prevalência e gravidade das doenças atópicas nas últimas três décadas ainda não tem uma explicação certa.

Figura 1 – Paciente com lesões pustulares disseminadas por toda a face, fronte, couro cabeludo e orelhas

Figura 2 – Padrão evolutivo das lesões da paciente e persistência do eczema atópica em região malar e mento

Pacientes com DA exibem defeitos tanto na imunidade inata como na adaptativa o que os torna mais propensos, além das alterações dermatológicas que apresentam (prurido, xerose, eritema e lesões na pele) a desenvolverem infecções bacterianas e virais como a pelo vírus Herpes simples, molusco contagioso e verruga vulgar, além da mais temida o *Eczema herpeticum*[2].

Cerca de 90% dos pacientes com DA têm a pele colonizada por *S.aureus* contra 5% da população sadia, possivelmente por terem alteração da barreira epidérmica, maior adesividade bacteriana, diminuição do *clearance* antibacteriano e diminuição da resposta inata[2].

O *S.aureus* encontra-se fortemente aderido à camada córnea da pele e pode penetrar na epiderme através dos espaços intercelulares provavelmente devido à diminuição de gordura que existe na pele com DA. Além disso, o pH dessa pele é mais alcalino, os níveis de ácidos graxos estão diminuídos e a umidade é menor devido à perda de gordura o que acarreta aumento na perda insensível de água da pele, criando um ambiente favorável para a colonização bacteriana. Além disso, citocinas de perfil Th2, como IL4 na pele atópica aumentam a expressão de fibronectina e fibrinogênio, substâncias que medeiam a adesão do *S. aureus* ao estrato córneo.

A colonização persistente por *S.aureus*, em geral decorre de defeito cutâneo na resposta imune inata decorrente de diminuição na produção de peptídeos antimicrobianos e da variante funcional de receptores Tool-like e receptores Nod/CARD para componentes microbianos. A maior consequência do aumento da colonização da pele com DA pelo *S.aureus é* a intensa exacerbação da resposta imune inflamatória, amplamente mediada pela produção de Enteroto-

xinas estafilocócicas (ES) como a ES-A, ES-B e a toxina da síndrome do Choque Tóxico (TSST-1), também conhecidas como superantígenos, capazes de iniciar, exacerbar e manter a inflamação na DA.

O principal efeito dos superantígenos é mediado pela ativação policlonal de linfócitos T que possuem TCR (receptores de célula T) família Vβ, específico aos superantígenos. A ativação de linfócitos T pode ainda ser aumentada pela inibição da atividade imunossupressora das células T reguladoras (Treg), efeito este relacionado à ES-B. Os superantígenos aumentam a expressão de CLA (antígeno linfocitário cutâneo) pelos linfócitos T, via estimulação da produção de IL-12, promovendo o "homing" das células T para a pele. Além disso, os superantígenos podem mediar efeitos em outras células como eosinófilos, células de Langerhans, macrófagos e queratinócitos. Eles modulam a função efetora do eosinófilo, e provavelmente o curso da DA, pela inibição da apoptose dos eosinófilos e com isso reforçando o *burst* oxidativo[2].

Infecção primária pelo Herpes Vírus Humano tipo 1 (HSV-1) ocorre geralmente na infância e pode ser assintomática ou causar gengivo-estomatite herpética. Mais tarde a reativação do HSV-1 apresentar-se-á como Herpes Simples recorrente em região perioral[3]. Pacientes com imunidade celular prejudicada, como os pacientes com DA, podem apresentar infecções graves e recorrentes pelo HSV, incluindo o *Eczema herpeticum*, seja ela por infecção primária ou secundária. A quebra na barreira natural da pele de pacientes com DA facilita a invasão do vírus e a sua ligação a receptores celulares. Recentemente foi identificada a proteína desmossomal, a qual será um dos relevantes receptores para o HSV em humanos. A predisposição para resposta Th2 também contribui para o crescimento viral[4].

A diminuição de células dendríticas plasmocitóides (PDCs) na pele de pacientes com DA pode ser um co-fator para a suscetibilidade destes pacientes ao HSV. Durante as infecções virais as PDCs produzem grande quantidade de substâncias antivirais como INF-γ e INF-β capazes de induzir respostas tanto Th1, quanto Th2. Embora o número de PDCs esteja elevado no sangue periférico de pacientes com DA, o recrutamento na pele lesada está prejudicado. Devido à capacidade humana de se defender contra a infecção pelo HSV ser dependente de antivirais como os interferons, a falta de PDCs na pele com DA explica a predisposição para infecções virais nestes pacientes[5].

Defensinas e catelicidiuns são peptídeos antimicrobianos que desenvolvem um importante papel na imunidade adaptativa. Existem várias defensinas humanas, mas apenas um catelicidium, o LL-37. O aumento na produção de β-defensina na presença de compostos bacterianos e TNF-α é a "chave" para o funcionamento da defesa antimicrobiana inata. A β-defensina HBD-2 e LL-37 estão significativamente diminuídos nas lesões da pele de pacientes com DA comparados com lesões de pacientes com psoríase, explicando a predisposição destes pacientes às infecções pelo *Staphylococcus aureus.* Embora a função das defensinas como antibacterianos esteja bem definida, a capacidade antiviral ainda necessita de mais estudos. Defensinas mostraram atividade antiviral pela ligação direta a alguns vírus como HSV e Vírus adeno-associado e o LL-37 pode eliminar o Vaccinia vírus e o HSV[6].

A primeira descrição de EH data de 1887, quando o dermatologista austríaco *Moriz Kaposi* descreveu dez crianças com eczema complicado por erupções vesiculopustulosas. Atualmente, Erupção Variceliforme de Kaposi é usado para denominar infecções disseminadas pelo Herpes vírus tipo 1 e 2; enquanto Eczema Herpeticum é usado para a disseminação da infecção pelo HSV como complicação de doenças eczematosas da pele[7].

EH tem sido diagnosticado em disqueratose folicular, pênfigo foliáceo, micose fungoide, síndrome de Sézary, ictiose vulgar e doença de Hailey-Hailey, mas a maioria dos casos ocorre em pacientes com DA. Pacientes com EH apresentam-se freqüentemente com lesões disseminadas, erupções vesiculares, febre, irritabilidade e linfadenopatia. As vesículas podem evoluir para pústulas e em cerca de duas a quatro semanas desaparecem formando lesões crostosas. As áreas mais acometidas são face, pescoço e parte superior do tórax. A mortalidade está associada à viremia sistêmica com comprometimento de outros órgãos e com infecções bacterianas graves secundárias à exposição da epiderme[3].

O diagnóstico de EH é clínico e pode ser confirmado por PCR a partir do conteúdo da vesícula com microscopia eletrônica e por testes de imunofluorescência. Pela microscopia convencional pode-se supor ao encontrar a presença de células gigantes multinucleadas encontradas no conteúdo das vesículas e provenientes da base das mesmas (teste de Tzanck). O método menos sensível é a cultura de vírus e o menos específico é o teste sorológico. O diagnóstico diferencial inclui várias doenças de disseminação na pele como impetigo, dermatite de contato, varíola e outras[3].

A prevalência em crianças tem sido estimada em 4,7 casos por 1.000 pacientes com DA. Nos EUA, parece haver um aumento do número de casos tratados nos hospitais universitários como consequência do aumento da incidência de DA. Estudo retrospectivo de Wollenberg *et al* demonstrou incidência pouco superior na população feminina quando comparada a grupo controle. A maioria dos pacientes dos dois grupos encontrava-se na faixa etária de 20 a 29 anos, sendo que os pacientes com EH eram um pouco mais jovens[3].

A relação entre o uso de corticóide tópico no tratamento de DA e EH não tem relevância clínica. Wollenberg *et al* desmitificaram essa relação e apontaram como fatores de risco: idade precoce do início da DA, níveis elevados de IgE, dermatite grave e doença mal controlada[3].

O EH de nosso paciente foi tratado com droga antiviral administrada de modo sistêmico, associada a antibióticos em decorrência da presença de infecção secundária por *S. aureus*. A droga antiviral de escolha é o Aciclovir, capaz de interferir diretamente na replicação do DNA viral. Antes da introdução do Aciclovir, a mortalidade do EH era em torno de 75%. O esquema preconizado é de administração intravenosa, na dose de 5 a 10 mg/kg/dose, três vezes por dia, durante sete dias. Caso seja necessário a duração pode ser ampliada de acordo com o curso da doença. O uso de glicocorticóides é controverso e de inibidores da calcineurina é contra indicado[3].

O presente caso ilustra a evolução clínica de paciente com DA cujo tratamento não vinha sendo realizado de modo satisfatório e que evoluiu com complicações graves decorrentes de processos infecciosos. A abordagem efetiva e precoce no controle das manifestações infecciosas, sobretudo em pacientes pediátricos no primeiro ano de vida são passos fundamentais para garantir melhor sobrevida e qualidade de vida em pacientes com DA.

Referências

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK et al - Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet. 2006,368:733-43.
2. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. Clin Exp Immunol 2006;144:1-9.
3. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: A retrospective analysis of 100 cases. J Am Acad Dermatol 2003, 49:198-205.
4. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdof WHC, Hass J. Viral infections in atopic dermatitis: Pathogenic aspects and clinical management. J Allergy Clin Immunol 2003;112:667-74.

5. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, Towarowski A, Tuma E, Moderer M et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. J Invest Dermatol 2002;119:1096-102.
6. Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, Flaig M, Streib J E, Wong C, Pavicic T, Boguniewicz M, Leung DYM. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:836-41.
7. David TJ, Longson M. Herpes simplex infections in atopic eczema. Arch Dis Child 1985;60:338-343.

Correspondência:
Márcia C. Mallozi
Rua dos Otonis 725 - Vila Mariana
04025-002 - São Paulo - SP
Fone: 55-11-5574.0548
E-mail: alergia.reumato@terra.com.br