

Coinfecção de vírus monkeypox e HIV-1 em paciente gravemente imunossuprimido: uma evolução catastrófica

Coinfection of monkeypox virus and HIV-1 in severe immunosuppressed people: a catastrophic outcome



Luana Vasconcelos Freitas^{1*}

Gabriela Queiroz Fontes¹

Ivana de Oliveira Cotrim^{1*}

Wladimir Queiroz¹

Giselle Burlamaqui Klautau¹

¹ Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo - SP - Brasil



Submetido: 31 Outubro 2023

Aceito: 31 Dezembro 2023

Publicado: 27 Fevereiro 2024

*Autor para correspondência:

Luana Vasconcelos Freitas

E-mail: luanavasconcelosfreitas@gmail.com

RESUMO

A monkeypox (MPOX) é uma doença causada pelo vírus monkeypox (MPXV), endêmico desde 1970 na África Central e Ocidental, com poucos surtos relatados fora desse continente. Em maio de 2022, observou-se mundialmente um aumento no número de casos da doença, com maior prevalência em homens que fazem sexo com homens e comprovada transmissão através de contato direto, incluindo exposição sexual. Nesse contexto, evidenciou-se a associação da MPOX com infecções sexualmente transmissíveis, tal como a infecção pelo HIV. O caso apresentado retrata a coinfecção de MPXV e HIV-1 em paciente gravemente imunossuprimido, ressaltando a importância da interação de ambas as infecções no prognóstico clínico.

Descritores: Vírus da varíola dos macacos; HIV-1; Infecções oportunistas relacionadas com a aids; Relato de caso.

ABSTRACT

Monkeypox (mpox) is a disease caused by the monkeypox virus (MPXV). The first human case was recorded in 1970 and it's endemic to Central and West Africa, with few outbreaks reported outside the continent. In May 2022, an increase in the number of cases of the disease was observed worldwide, with a higher prevalence among homosexual men and proven transmission through direct contact, including sexual exposure. In this context, the association of mpox with sexually transmitted infections, such as HIV infection, was evidenced. The present case portrays the coinfection of MPXV and HIV-1 in a severely immunosuppressed patient, emphasizing the importance of the interaction of both infections in the clinical prognosis.

Headings: Monkeypox virus. HIV-1. AIDS-Related Opportunistic Infections. Case report.

INTRODUÇÃO

A monkeypox (MPOX), também conhecida como varíola símia dos humanos ou varíola dos macacos, é causada pelo vírus monkeypox (MPXV) do gênero dos orthopoxvirus e guarda semelhança com o vírus da varíola humana do ponto de vista clínico e taxonômico¹. Foi primeiramente descrita na República do Congo em 1970 e, desde então, tem acometido especialmente populações em condição de vulnerabilidade social, espalhando-se pelas regiões central e oeste da África, onde tornou-se endêmica². Desde 2003, quando foi relatado o primeiro surto fora desta região, tem merecido a atenção das autoridades sanitárias pelo potencial risco de disseminação a outros continentes.

DOI: 10.5935/2764-734X.e20231232

Foi o que aconteceu em maio de 2022: foram reportados inúmeros casos de MPOX fora da região endêmica³, com uma mudança significativa do perfil epidemiológico da doença, a qual passou a ser associada a homens que fazem sexo com homens^{4,5}, com atividade sexual de risco recente. Dessa forma, ficou bem descrita a forma de transmissão da doença por contato sexual⁶ e, conseqüentemente, ela foi associada a outras infecções sexualmente transmissíveis (IST), sendo que até 50% dos casos confirmados de MPOX eram coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1)^{6,7}.

Dessa forma, apresentamos um relato de caso atendido em hospital de referência para doenças infecciosas em São Paulo/SP, cidade brasileira com maior número de casos confirmados de MPOX⁸, cuja evolução clínica desfavorável num contexto de imunodeficiência avançada nos chamou a atenção pela refratariedade aos tratamentos propostos, o tempo prolongado de atividade de doença e uma possível correlação com a síndrome de reconstituição imune.

RELATO DE CASO

Indivíduo do sexo masculino, com 26 anos de idade, iniciou quadro clínico em julho de 2022 com febre alta (40°C), mialgia e cefaleia. Depois de uma semana houve erupção de pápulas umbilicadas dolorosas em nuca (Figura 1) e punho, com progressão para membros superiores, região anal e rápido aparecimento de vesículas e pústulas disseminadas. Procurou o pronto-socorro 15 dias depois do início dos pródromos, com queixa de dor perianal intensa; neste primeiro atendimento já se procedeu à coleta de amostras das crostas lesionais para a pesquisa de MPXV pela técnica da reação em cadeia de polimerase (PCR), a qual foi positiva. O paciente relatava atividade sexual com mulheres e homens, porém negava exposição recente. Também não apresentava histórico de viagens prévias. Trazia como antecedente o diagnóstico de aids diagnosticado em 2016, estando em uso irregular de esquema antirretroviral (lamivudina, tenofovir e efavirenz) – os últimos exames demonstravam imunossupressão severa (LT CD4+ de 4 células/mm³ e carga viral do HIV-1 de 1.428.516 cópias/ml). Também referia o histórico de múltiplas infecções oportunistas prévias, tais como histoplasmoze disseminada, neurotuberculose, neurosífilis, além de seqüela motora e epilepsia secundária a neurotoxoplasmose, controlada com ácido valpróico. Todavia foi liberado para casa com orientações e prescrição de sintomáticos.

Decorridas quatro semanas do início do quadro, o paciente retornou para atendimento devido à piora e maior disseminação das lesões, piora da dor com



Figura 1. Lesão inicial de MPOX na região cervical posterior do paciente.

proctite e celulite em região perianal (Figura 2A), além do acometimento da língua (Figura 3). Desta vez optou-se pela internação hospitalar e foi iniciada antibioticoterapia de largo espectro, porém o acometimento cutâneo agravou-se de forma rápida e progressiva, com novas erupções diárias que surgiam já com aspecto de necrose central. Também houve aumento na extensão da necrose interglútea (Figura 2B), além de um importante edema peniano endurecido provocando obstrução extrínseca da uretra, com conseqüente necessidade de sonda vesical de demora (Figura 4).

Havia a suspeita clínica de síndrome de Fournier, no entanto, decidiu-se pela não manipulação cirúrgica das lesões devido ao desconhecimento e receio do comportamento da MPOX com este tipo de intervenção, não havendo até então relatos e recomendações na literatura a este respeito. A antibioticoterapia de largo espectro – associação de meropenem e vancomicina nas doses recomendadas – para controle de infecção bacteriana secundária foi mantida prolongadamente, todavia sem alcançar sinais de melhora clínica mesmo após mais de 30 dias de tratamento. O controle algico do paciente também foi bastante difícil, apesar do uso de opioides em altas doses. No tocante ao controle virológico do HIV, foi realizado resgate com terapia antirretroviral (TARV) de alta potência - lamivudina 300mg, tenofovir 300mg, dolutegravir 50mg e darunavir 600mg (duas vezes ao dia) com *booster* de ritonavir 100mg. O paciente logo apresentou negatificação da carga viral depois de um mês da TARV, com nova contagem de LT-CD4 de 30 células/mm³.



Figura 2. A. Evolução da lesão perianal associada à MPOX: A. Na primeira semana de internação; B. Depois de quatro semanas de internação.



Figura 3. Lesão de MPOX na língua.

O antiviral tecovirimat foi disponibilizado pelas autoridades sanitárias brasileiras para o tratamento da MPOX no final de agosto de 2022⁹, de tal forma que a sua primeira dose (600mg a cada 12/12h) só pôde ser administrada depois de aproximadamente um mês e meio do início dos sintomas. No dia seguinte, o paciente apresentou um episódio convulsivo tônico-clônico, provavelmente devido às vias de metabolização compartilhadas entre os diversos medicamentos que fazia uso. O tratamento da MPOX, entretanto, foi priorizado e mantido, procedendo-se a ajustes posológicos das

demais medicações e do anticonvulsivante. Os primeiros 14 dias da terapia específica não demonstraram nenhuma evidência de remissão ou estabilização do quadro, enquanto ainda surgiam novas lesões diárias na pele, inclusive em locais de manipulação como punções para acesso venoso periférico e/ou colocação de curativos adesivos (Figura 5). Optou-se depois por repetir o ciclo de tecovirimat, porém igualmente não houve resposta efetiva.

No início do segundo mês de internação, o paciente cursou com broncoespasmo e progressiva necessidade de oxigenioterapia. A tomografia de tórax realizada nessa fase evidenciou opacidades nodulares esparsas em ambos os pulmões (Figura 6A). Decidiu-se então pela realização de broncoscopia para elucidação diagnóstica deste quadro pulmonar, frente às inúmeras possibilidades diagnósticas no contexto de uma pessoa vivendo com HIV/aids (PVHA). A inspeção endoscópica levantou a suspeita de acometimento por MPXV na mucosa respiratória (Figura 6B), corroborada depois pelos achados histopatológicos nas biópsias endobrônquicas. Durante a broncoscopia, entretanto, o paciente apresentou parada cardiorrespiratória prontamente revertida com as manobras de ressuscitação cardiopulmonar, sendo transferido sob ventilação mecânica para a unidade de terapia intensiva (UTI) do hospital.

Em outubro de 2022, depois de cerca de três meses do início do quadro, dois meses de internação hospitalar e quase 30 dias de UTI, o paciente veio a falecer. Neste momento, apresentava diversas disfunções orgânicas somadas – insuficiência respiratória, injúria renal, infecção de corrente sanguínea e choque séptico. Em meio a todos estes agravantes e apesar dos tratamentos até então instituídos, novas lesões da MPOX surgiram ainda no seu último dia de vida.



Figura 4. Lesões de MPOX disseminadas pelo corpo, associadas a anasarca (segunda semana de internação).



Figura 5. Fenômeno de pseudo-Koebner: novas lesões de MPOX surgem após manipulação e invasão da pele (acesso venoso).

DISCUSSÃO

O caso apresentado pressupõe a coinfecção de duas infecções virais (HIV e MPXV) como fator determinante na gravidade da apresentação clínica, evolução e prognóstico do paciente, possivelmente devido à interação imunológica decorrente da fisiopatologia das duas doenças^{10,11}. Indivíduos infectados pelo HIV-1 sem controle virológico adequado possuem resposta deficitária de células T, tanto do ponto de vista celular quanto humoral¹¹. O MPXV tem capacidade de evadir da resposta antiviral através do bloqueio da ativação de linfócitos TCD4+ e TCD8+ após seu contato com células de apresentação antigênica infectadas – modulando, assim, a liberação de citocinas responsáveis pela inibição da replicação viral^{12,13}. Ainda não está bem estabelecido como a resposta imune é

organizada em pacientes coinfectados, porém outros modelos de controle de infecção viral – como a coinfecção com hepatite B – mostram que a replicação do HIV-1 interfere na eficácia imunológica do combate a estes patógenos¹¹.

Quanto à apresentação clínica, foi possível observar neste caso algumas características até então pouco descritas na literatura, como é o caso do aparecimento de lesões isomórficas em locais de invasão e manipulação da pele – por exemplo, após a inserção de acessos venosos e a aplicação de curativos, fenômeno conhecido como de pseudo-Koebner^{14,15}. O fenômeno de Koebner é um sinal dermatológico descrito na psoríase, o qual consiste no aparecimento de lesões cutâneas típicas em áreas previamente lesionadas por agentes mecânicos, químicos ou biológicos; quando aparece de forma semelhante em outras doenças (incluindo as dermatoses provocadas por orthopoxvírus), caracteriza o fenômeno de pseudo-Koebner^{14,15}. Este achado também justificou a opção da equipe médica assistente por manter conduta conservadora na síndrome de Fournier (também pouco descrita como relacionada à MPOX), pelo risco de a abordagem cirúrgica deixar extensas áreas cruentas e agravar ainda mais a disseminação do quadro infeccioso.

Na época em que o paciente permaneceu internado, pouco se sabia em termos de conhecimento científico sobre a morbidade e letalidade da MPOX em PVHA, ainda mais quanto às implicações diretas ou indiretas do grau de imunossupressão e da replicação viral. Diante de evidências científicas mais recentes, compreende-se

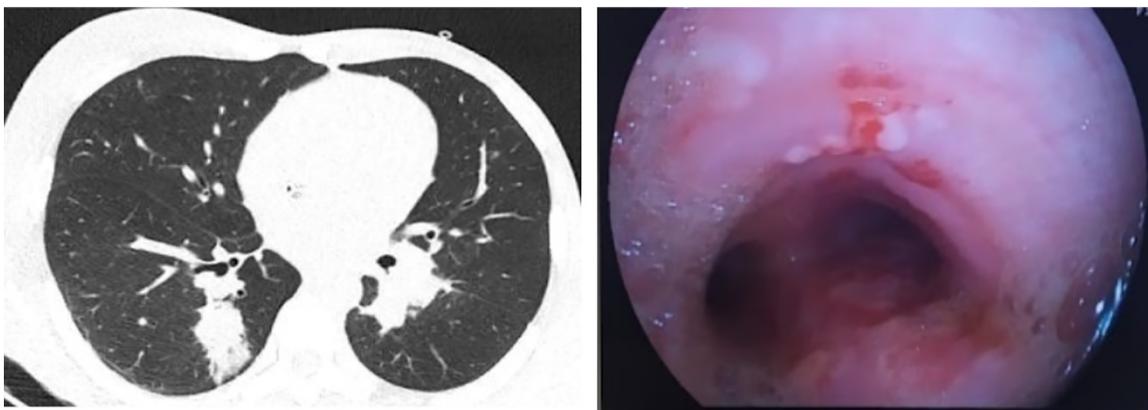


Figura 6. A. Tomografia computadorizada de tórax mostrando opacidades nodulares em ambos os pulmões; B. Imagem endoscópica endobrônquica suspeita (confirmada por biópsia) de infecção viral.

hoje que em doentes cujo diagnóstico de MPOX se dá num contexto clínico da contagem de LT-CD4⁺ inferior a 200 células/uL, a evolução para formas severas da doença (incluindo lesões necróticas, envolvimento pulmonar, infecção secundária e sepse) é mais comum quando comparada àqueles cuja contagem é superior a 300 células/uL¹⁶. Também vale perceber que os óbitos todos de uma casuística mundial retrospectiva (os quais totalizaram 7% dos casos acompanhados) ocorreram em pacientes classificados no primeiro grupo da contagem inferior a 200 células/uL¹⁷. Esses dados corroboram a definição da MPOX como uma doença oportunista nas PVHA.

A gravidade do caso apresentado ainda guarda relação direta entre o tempo de reintrodução da TARV e a piora dos sintomas após aproximadamente quatro semanas, levantando a suspeita da síndrome de reconstituição imune (SIRS) ter influenciado o curso clínico da MPOX. Cerca de 25% dos casos descritos na literatura no segundo semestre de 2022 tiveram suspeita de SIRS associada à MPOX, 57% destes tendo evoluído para óbito¹⁶.

A resposta ao uso de antivirais específicos ainda deixa dúvidas nos casos de coinfecção com HIV e imunossupressão severa, porém há descrição de que o HIV não altera a resposta terapêutica ao tecovirimat¹⁸. Apesar de, no nosso caso, o tempo entre o início dos sintomas e a introdução do antiviral ter sido maior que o recomendado, é fato que a maioria dos pacientes com doença severa e imunossupressão grave tiveram desfecho desfavorável – em análise posterior, já foram identificadas cepas resistentes à medicação¹⁶.

CONCLUSÃO

Apesar da MPOX não ser mais uma emergência de saúde pública em 2023, é importante compreender

seu comportamento em pessoas vivendo com HIV-1, especialmente após a definição desta como possível doença oportunista.

O presente relato se propôs a descrever um caso trágico dessa coinfecção, ressaltando elementos que podem ser significantes para a evolução desfavorável da doença. O fenômeno de pseudo-Koebner, por exemplo, desafiou alguns paradigmas clássicos da abordagem cirúrgica nas infecções de pele e partes moles. A reconstituição imune provocada pela terapia antirretroviral, por outro lado, deve ter tido impacto na modulação imunológica da MPOX, com comportamento de resposta paradoxal. Já a resposta clínica insatisfatória ao antiviral específico carrega alguns fatores de confusão em função do atraso do seu início, o que por sua vez reforça a necessidade de um manejo clínico precoce e otimizado. Por fim, a elaboração de estratégias contundentes de prevenção para esta população deve ser reforçada.

“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”

REFERÊNCIAS

1. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, et al. Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Dec;33(4):1027-43. DOI: 10.1016/j.idc.2019.03.001

2. Gong Q, Wang C, Chuai X, Chiu S. Monkeypox virus: a re-emergent threat to humans. *Virology*. 2022 Aug;37(4):477-82. DOI: 10.1016/j.virus.2022.07.006
3. Kumar N, Acharya A, Gendelman HE, Byrareddy SN. The 2022 outbreak and the pathobiology of the monkeypox virus. *J Autoimmun*. 2022 Jul;131:102855. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102855
4. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, et al. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries - April-June 2022. *N Engl J Med*. 2022 Aug;387(8):679-91. DOI: 10.1056/NEJMoa2207323
5. Vusirikala A, Charles H, Balasegaram S, Macdonald N, Kumar D, Barker-Burnside C, et al. Epidemiology of early monkeypox virus transmission in sexual networks of gay and bisexual men, England, 2022. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(10):2082-6. DOI: 10.3201/eid2810.220960
6. Philpott D, Hughes CM, Alroy KA, Kerins JL, Pavlick J, Asbel L, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of monkeypox cases - United States, May 17-July 22, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Aug;71(32):1018-22. DOI: 10.15585/mmwr.mm7132e3
7. León-Figueroa DA, Barboza JJ, Garcia-Vasquez EA, Bonilla-Aldana DK, Diaz-Torres M, Saldaña-Cumpa HM, et al. Epidemiological situation of monkeypox transmission by possible sexual contact: a systematic review. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(10):267. DOI: 10.3390/tropicalmed7100267
8. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico Especial: MPOX [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2023; [acesso em 2023 Dec 22]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/variola-dos-macacos/boletim-epidemiologico-de-monkeypox-no-24-coe-1>
9. Ministério da Saúde (BR). Anvisa aprova liberação de medicamento para monkeypox para uso pelo Ministério da Saúde [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022; [acesso em 2023 Dec 22]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-liberacao-do-medicamento-para-monkeypox-para-uso-pelo-ministerio-da-saude>
10. Kaler J, Hussain A, Flores G, Kheiri S, Desrosiers D. Monkeypox: a comprehensive review of transmission, pathogenesis, and manifestation. *Cureus*. 2022 Jul;14(7):e26531. DOI: 10.7759/cureus.26531
11. Geldmacher C, Koup RA. Pathogen-specific T cell depletion and reactivation of opportunistic pathogens in HIV infection. *Trends Immunol*. 2012 May;33(5):207-14. DOI: 10.1016/j.it.2012.01.011
12. Hammarlund E, Dasgupta A, Pinilla C, Norori P, Früh K, Slifka MK. Monkeypox virus evades antiviral CD4+ and CD8+ T cell responses by suppressing cognate T cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep;105(38):14567-72. DOI: 10.1073/pnas.0800589105
13. Lum FM, Torres-Ruesta A, Tay MZ, Lin RTP, Lye DC, Rénia L, et al. Monkeypox: disease epidemiology, host immunity and clinical interventions. *Nat Rev Immunol*. 2022 Sep;22(10):597-613. DOI: 10.1038/s41577-022-00775-4
14. Rubin AI, Stiller MJ. A listing of skin conditions exhibiting the koebner and pseudo-koebner phenomena with eliciting stimuli. *J Cutan Med Surg*. 2002 Jan;6(1):29-34. DOI: 10.1007/s10227-001-0029-6
15. Joshi A, Rathi SK. Koebner phenomenon and pseudo-koebner phenomenon due to disposable surgical masks in the Covid era. *Indian J Dermatol*. 2022;67(2):197-9. DOI: 10.4103/ijd.ijd_496_21
16. Ortiz-Saavedra B, Montes-Madariaga ES, Cabanillas-Ramirez C, Alva N, Ricardo-Martínez A, León-Figueroa DA, et al. Epidemiologic situation of HIV and monkeypox coinfection: a systematic review. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(2):246. DOI: 10.3390/vaccines11020246
17. Mitjà O, Alemany A, Marks M, Mora JIL, Rodríguez-Aldama JC, Silva MST, et al. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. *Lancet*. 2023 Mar;401(10380):939-49. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00273-8
18. McLean J, Stoeckle K, Huang S, Berardi J, Gray B, Glesby MJ, et al. Tecovirimat treatment of people with HIV during the 2022 mpox outbreak: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2023 May;176(5):642-8. DOI: 10.7326/M22-3132