

Infecção VIH no internamento de Imunoalergologia

HIV infection in an Immunoallergy Department

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (4): 301-320

Sara Pereira da Silva¹, Rodrigo Rodrigues Alves¹, Joana Caiado¹, Anna Ravasqueira¹, Fátima Duarte¹, Manuel Branco Ferreira², Manuel Pereira Barbosa³

¹ Internato Complementar de Imunoalergologia.

² Assistente Hospitalar de Imunoalergologia.

³ Director do Serviço de Imunoalergologia.

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria, Lisboa.

RESUMO

Fundamentos: A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) tem importância crescente em Portugal, apresentando valores de incidência bastante superiores à média apresentada pelos países da Europa Ocidental. O envolvimento cutâneo é bastante frequente nos doentes com infecção VIH, embora existam raras descrições da sua associação com angioedema. **Objectivos:** Avaliar retrospectivamente o número de doentes/internamentos em que se verificou infecção VIH₁ e caracterizar as manifestações clínicas, as alterações laboratoriais e a evolução clínico-laboratorial. **Métodos:** Foram analisados os dados referentes a 145 internamentos (141 doentes) num Serviço de Imunoalergologia no período de Janeiro de 2005 a Julho de 2006. **Resultados:** A infecção VIH₁ foi documentada em 7 dos 141 doentes internados (4,9%). As queixas cutâneas foram motivo de internamento em 6 dos 7 doentes, todos eles com quadros de angioedema, recorrente em dois. Verificámos que as queixas cutâneas foram responsáveis por 51% dos internamentos, 80% das quais constituindo quadros de angioedema. Onze por cento dos doentes com angioedema apresentavam infecção VIH. Foi colocada hipótese diagnóstica de hipersensibilidade medicamentosa em 5 doentes. Todos os doentes com infecção VIH apresenta-

vam hipergamaglobulinemia. Foi efectuado o diagnóstico *de novo* em 4 dos 7 doentes, apenas um deles com comportamentos de risco. Relativamente aos 6 doentes que apresentaram quadros de angioedema, verificou-se que 5 apresentavam cargas virais elevadas e/ou contagens de linfócitos T CD₄ inferiores a 200/ μ L. Não se verificaram alterações nos valores do complemento sérico que pudessem corresponder a um consumo significativo. O seguimento dos doentes por um período médio de 12 meses permitiu identificar ausência de recorrência do angioedema, associada a melhoria dos parâmetros laboratoriais da infecção retroviral. **Conclusões:** O presente estudo demonstrou um número muito maior do que seria de esperar de indivíduos infectados pelo VIH no internamento de Imunoalergologia e a consequente necessidade de estar alerta para esta infecção. A presença de hipergamaglobulinemia policlonal deverá sempre levar ao pedido das serologias para o VIH, mesmo na ausência de comportamentos de risco. A explicação fisiopatológica para a associação entre infecção VIH e angioedema não é clara, já que, à semelhança de vários outros autores, não se conseguiu demonstrar um envolvimento significativo do complemento nos doentes estudados. No entanto, há uma associação clínica entre tratamento anti-retroviral eficaz e ausência de recidivas de angioedema.

Palavras-chave: Angioedema recorrente, hipergamaglobulinemia, VIH.

Acrónimos utilizados:

VIH – vírus da imunodeficiência humana

ABSTRACT

Background: The rate of HIV infection is rising in Portugal, with values significantly higher than the average for Western Europe. Although cutaneous involvement is very frequent in HIV patients, descriptions of angioedema are rare in these patients. **Aim:** To retrospectively evaluate the number of HIV₁ positive patients in an Immunoallergy Department and characterise the clinical symptoms, laboratory abnormalities and the evolution of clinical and laboratory parameters in these patients. **Methods:** We analysed data on 145 admissions (141 patients) to our Immunallergy Department between January 2005 and July 2006. **Results:** HIV₁ infection was found in seven of the 141 patients admitted (4.9%). Cutaneous symptoms were the cause of admission in six out of seven patients, with recurrent angioedema in two. During this 19-month period, 51% of admissions were due to cutaneous symptoms, 80% of which were angioedema. Eleven per cent of angioedema patients were HIV positive. Diagnosis of drug hypersensitivity was suspected in five patients. All HIV patients presented polyclonal hypergammaglobulinaemia. There was no previous HIV diagnosis in four of the seven patients and only one had risk factors for HIV infection. Five of the six angioedema HIV positive patients presented very high viral loads and/or CD₄ counts below 200 cells/ μ L. No alterations in serum complement values were observed that could correspond to a significant consumption. In the follow-up phase on these patients (mean 12 months), improvements were observed in CD4 counts and/or in viral loads. Additionally, no further angioedema episodes occurred. **Conclusions:** Our study demonstrates a higher than expected number of HIV patients among admissions to an immunoallergy department and the consequent need to be on the alert for this infection. The presence of polyclonal hypergammaglobulinaemia should always prompt clinical suspicion of HIV infection, even in the absence of risk factors. The

physiopathological link between HIV infection and angioedema is not clear, as, similarly to other authors, we could not detect any significant complement consumption in our patients. However, there is a clear clinical association between effective antiretroviral therapy and absence of recurrent angioedema episodes in some of these patients.

Key-words: HIV, hypergammaglobulinaemia, angioedema.

Abbreviations used:

HIV – human immunodeficiency virus

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) tem importância crescente em Portugal. Segundo dados do último relatório da *HIV/AIDS Surveillance in Europe*¹, de 31 de Dezembro de 2005, em Portugal foram efectuados 251 novos diagnósticos de infecção VIH por milhão de habitantes, tendo sido registado, na mesma data, um valor cumulativo de 28 370 casos de infecção VIH, o que corresponde a uma prevalência da infecção VIH na população em geral de cerca de 0,3%.

Ao contrário da tendência verificada nos restantes países da Europa Ocidental², Portugal apresentou valores crescentes de novos casos de infecção VIH até ao final de 2004 (embora o mesmo já não se tenha verificado nos valores reportados no final de 2005) e apresenta a maior incidência de infecção VIH da Europa Ocidental (cuja média é de 83 por milhão de habitantes).

Por outro lado, de acordo com a tendência verificada na maioria dos países da Europa Ocidental, Portugal apresenta uma incidência crescente de novos casos fora dos grupos de risco tradicionais (utilizadores de drogas endovenosas e homens homossexuais), que representa actualmente 33% do total de novos casos¹.

O envolvimento cutâneo é extremamente frequente e variado nos doentes com infecção VIH, constituindo algumas vezes a forma de apresentação desta patologia³⁻⁵ e podendo mimetizar patologia do foro imunoalergológico.

INTRODUCTION

The rate of HIV infection is increasing in Portugal. The latest data from *HIV/AIDS Surveillance in Europe*¹, December 31, 2005, reports 251 new cases of HIV infection per million inhabitants. The same data registers a cumulative total of 28,370 HIV cases in Portugal, corresponding to a general prevalence rate of around 0.3%.

In contrast to trends in other western European countries, Portugal had rising numbers of new HIV cases until the end of 2004 (although the pattern does not continue in figures reported for 2005) and has the highest incidence of HIV infection in Western Europe, where the average rate is 83 cases per million inhabitants.

Furthermore, and in keeping with the development seen in most countries in Western Europe, Portugal has an increasing number of cases falling outside traditional risk groups (intravenous drug users and male homosexuals), currently representing 33% of all new cases².

Cutaneous involvement is extremely common and varied in HIV patients. It is sometimes the form of presentation of this pathology³⁻⁵ and can mimic the immunology pathology type. Urticaria is included as one of the ten most frequent cutaneous manifestations in these patients⁶, seen in 3% to 5% of HIV positive cases, while angio-

A urticária está incluída como uma das dez manifestações cutâneas mais frequentes nestes doentes⁶, sendo referida em cerca de 3 a 5% dos doentes VIH positivos, mas o angioedema parece ser bastante mais raro, com apenas alguns casos descritos na literatura⁷⁻⁹.

As reacções cutâneas a fármacos são muito mais frequentes em doentes VIH positivos do que na população em geral, embora as formas de apresentação mais frequentes sejam sobreponíveis (exantema morbiliforme e urticária)⁵. Os fármacos mais frequentemente envolvidos são as sulfonamidas e as aminopenicilinas, cuja incidência de reacções cutâneas adversas atinge uma proporção dez vezes superior à da população em geral^{4,5}.

OBJECTIVOS

Avaliar retrospectivamente o número de internamentos/doentes no serviço de imunoalergologia em que se verificou o diagnóstico de infecção pelo VIH₁. Nestes doentes, determinar as manifestações clínicas e alterações laboratoriais mais frequentemente associadas, bem como a sua evolução clínico-laboratorial.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os dados referentes a 145 internamentos (141 doentes) no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria (Lisboa) no período de Janeiro de 2005 a Julho de 2006 (19 meses). Determinámos a proporção de internamentos em que se verificaram queixas cutâneas e, especificamente, a proporção de internamentos em que se verificou angioedema.

Nos casos em que se verificou a infecção VIH₁ fomos analisar a idade, sexo, raça, motivo de internamento e manifestações clínicas, bem como os contextos epidemiológicos para infecção VIH e as alterações laboratoriais que se registaram nestes doentes.

edema appears to be much rarer with only a few cases described⁷⁻⁹.

Cutaneous reactions to drugs are much more common in HIV positive patients than in the general population, although the most frequent forms of presentation are similar (morbilliform exanthema and urticaria)⁵. The most frequently implicated drugs are sulphonamides and aminopenicillins, whose incidence of adverse cutaneous reactions is ten times more common than in the general population^{4,5}.

AIMS

To undertake a retrospective study into the number of patients diagnosed with HIV infection admitted to our Immunoallergy Department and also to determine the most frequent clinical symptoms and laboratory abnormalities in these cases and their clinical evolution.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective study was made of data on 145 admissions (141 patients) to the Immunoallergy Department of Hospital Santa Maria in Lisbon from January 2005 to July 2006 (19 months). The proportion of admissions with cutaneous complaints was determined and, specifically, the number of cases which presented with angioedema.

In cases where HIV infection was identified, age, gender, race, reason for admission and clinical symptoms were analysed, as well as the epidemiological contexts for HIV infection and the laboratory abnormalities recorded in these patients.

We also analysed viral load, CD4 lymphocyte concentration, complement levels, as well as the evolution of clinical-laboratory abnormalities after hospital discharge.

Nos doentes VIH positivos em que se verificou angioedema, analisámos também carga viral, contagem de linfócitos CD₄, avaliação do complemento e evolução clínico-laboratorial após o internamento.

RESULTADOS

No período analisado de 19 meses, verificámos que as queixas cutâneas foram responsáveis pela maioria dos internamentos no nosso Serviço de Imunoalergologia (74 internamentos, representando 51% de um total de 145 internamentos) e que o angioedema esteve presente na grande maioria destes doentes (59 internamentos, ou seja, 80% do total dos 74 internamentos por queixas cutâneas e correspondendo a cerca de 40% do total de 145 internamentos).

Verificámos que em oito internamentos (5,5%) foi documentada infecção VIH₁, correspondendo a sete doentes (4,9%), já que um doente foi reinternado pelo mesmo motivo: angioedema agudo recorrente. Analisando especificamente os internamentos por angioedema, verificou-se que 11% (7/59) desses internamentos ocorreram em doentes VIH positivos.

Os doentes apresentavam idades compreendidas entre os 31 e os 66 anos, com uma idade média de 43,8 anos (Quadro 1). Dos sete doentes, cinco eram do sexo masculino e quatro de raça branca.

Três doentes apresentavam comportamentos de risco para infecção VIH (dois toxicod dependentes de drogas endovenosas e um heterossexual com múltiplas parceiras, com relações não protegidas). Na análise retrospectiva dos outros quatro processos, não se verificou a presença de comportamentos de risco.

As queixas cutâneas foram o motivo de internamento em todos os doentes, excepto em um (doente 7). Nestes doentes com queixas cutâneas, a apresentação clínica foi de angioedema agudo, recorrente em dois, um deles com um reinternamento pelo mesmo motivo (Quadro 2).

Em termos de outras queixas cutâneas associadas, constatou-se que dois doentes apresentaram urticária associada ao

RESULTS

In the 19-month period of study, it was observed that cutaneous complaints were responsible for the majority of admissions to our Immunoallergy Department (74 admissions representing 51% of a total of 145 admissions) and that angioedema was present in most of these cases (59 admissions, or 80% of the total 74 admissions for cutaneous complaints and corresponding to about 40% of the total 145 admissions).

In eight admissions (5.5%) there was confirmed HIV infection, corresponding to seven patients (4.9%), as one case was re-admitted for the same reason, namely recurrent acute angioedema. We made a specific analysis of the angioedema admissions and confirmed that 11% (7/59) of these cases occurred in HIV positive patients.

The patients were aged between 31 and 66 years with a mean age of 43.8 years (Table 1). Of the seven patients, five were male; four patients were Caucasian.

Three patients presented risk factors for HIV infection (two were intravenous drug users and one a was heterosexual with multiple partners using no protection). In the retrospective study of the other four cases, no risk factors were identified.

Cutaneous complaints were the reason for admission in all cases except one (patient 7). In patients with cutaneous conditions, clinical presentation was of acute angioedema, which was recurrent in two patients, one being re-admitted for the same reason (Table 2).

In what concerns other concomitant skin complaints, it was observed that two patients presented urticaria associated to angioedema symptoms. Additionally, one patient presented minor multiform exudative erythema, and another had symptoms of morbiliform erythema, associated to symptoms of angioedema.

A possible diagnosis of drug hypersensitivity was suspected in five admissions, all with cutaneous com-

Quadro 1. Caracterização epidemiológica dos doentes VIH positivos

Doentes	Idade	Sexo	Raça	Comportamentos de risco para infecção VIH
1	35	♂	B	Toxicodependente
2	37	♂	N	∅
3*	59	♂	B	Heterossexual com múltiplas parceiras
4	31	♀	N	∅
5	32	♂	B	Toxicodependente
6	47	♀	B	∅
7	66	♂	N	∅

Legenda: *doente reinternado; B – Raça branca; N – Raça negra; ∅ – sem factores de risco clássicos para infecção VIH.

Table 1. Epidemiological characterization of HIV positive patients

Patient	Age	Gender	Race	HIV infection risk factors
1	35	♂	C	IV drug user
2	37	♂	A	∅
3*	59	♂	C	Heterosexual with multiple partners
4	31	♀	A	∅
5	32	♂	C	IV drug user
6	47	♀	C	∅
7	66	♂	A	∅

Key: *re-admitted patient; C – Caucasian; A – African; ∅ – no classic HIV risk factors.

quadro de angioedema. Adicionalmente, uma doente apresentou quadro de eritema exsudativo multiforme *minor*, e outra de eritema morbiliforme, associados ao quadro de angioedema.

À entrada, no serviço de urgência, foi colocada a hipótese de hipersensibilidade medicamentosa em cinco doentes, todos com queixas cutâneas. Não foram efectuadas provas de provocação em nenhum dos doentes, conforme se discute adiante. Os outros dois doentes (3 e 7) não estavam, à data do internamento, sob qualquer terapêutica farmacológica (Quadro 2).

plaints. For reasons discussed below, no provocation tests were carried out. The other two cases (patients 3 and 7) had not had any drug therapy at the date of admission (Table 2).

It should be pointed out that diagnosis of HIV infection was known only in three patients at the time of admission to our department. In the other four cases, HIV was diagnosed *de novo* during admission. All patients presented polyclonal hypergammaglobulinaemia, although with different values (Table 3). Some other

Quadro 2. Caracterização clínica e laboratorial dos doentes VIH positivos

Doentes	Motivo de internamento	Hipótese dignóstica de hipersensibilidade medicamentosa na admissão hospitalar (fármacos)	Dados laboratoriais suspeitos	Diagnóstico da infecção VIH ₁
1	Angioedema agudo recorrente, urticária, hipotensão	Sim (lamivudina, zidovudina, efavirenze)	Hipergamaglobulinemia policlonal	Prévio
2	Angioedema agudo	Sim (captopril, ciprofloxacina, zidovudina, nevirapina, didanosina)	Hipergamaglobulinemia policlonal anemia (Hb: 7,6g/dL), linfopenia (300/mm ³)	Prévio
3*	Angioedema agudo recorrente, dispneia alta	Não	Hipergamaglobulinemia policlonal, pancitopenia (Hb: 9,5g/dL, leucócitos:2790/mm ³ , plaquetas: 136000/mm ³)	de novo
4	Angioedema agudo, disфонia eritema exsudativo multiforme menor	Sim (ciprofloxacina)	Hipergamaglobulinemia policlonal, eosinofilia (11,5%; 531/mm ³)	de novo
5	Angioedema agudo, urticária, febre	Sim (nimesulide, paracetamol)	Hipergamaglobulinemia policlonal	Prévio
6	Angioedema agudo, eritema morbiliforme	Sim (ramipril)	Hipergamaglobulinemia policlonal, eosinofilia (10,6%; 905/mm ³)	de novo
7	Asma agudizada / infecção respiratória (adenovirus)	Não	Hipergamaglobulinemia policlonal	de novo

Legenda: *doente re-internado

Table 2. Clinical and laboratory characterization of HIV positive patients

Patients	Reason for admission	Diagnostic hypothesis of drug hypersensitivity at hospital admission (medicines)	Suspect laboratory data	HIV ₁ diagnosis
1	Acute, recurrent angioedema urticaria, hypotension	Yes (lamivudine, zidovudine, efavirenze)	Polyclonal hypergammaglobulinaemia	Prior
2	Acute angioedema	Yes (captopril, ciprofloxacin, zidovudine, nevirapine, didanosine)	Policlonal hypergammaglobulinaemia anaemia (Hb: 7,6g/dL), lymphopenia (300/mm ³)	Prior
3*	Acute, recurrent angioedema, upper respiratory tract dyspnoea	No	Polyclonal hypergammaglobulinae mia, pancytopenia (Hb: 9,5g/dL, leukocytes:2790/mm ³ , platelets: 136000/mm ³)	de novo
4	Acute angioedema, dysphonia, minor multiform exsudative erythema	Yes (ciprofloxacin)	Polyclonal hypergammaglobulinaemia, eosinophilia (11.5%; 531/mm ³)	de novo
5	Acute angioedema, urticaria, fever	Yes (nimesulide, paracetamol)	Polyclonal hypergammaglobulinaemia	Prior
6	Acute angioedema, morbilliform erythema	Yes(ramipril)	Polyclonal hypergammaglobulinaemia, eosinophilia (10.6%; 905/mm ³)	de novo
7	Acute asthma / Respiratory infection (adenovirus)	No	Polyclonal hypergammaglobulinaemia	de novo

Key: *Re-admitted patient

É de salientar que o diagnóstico de infecção VIH apenas era conhecido, à data da entrada no nosso serviço, em três doentes. Nos restantes quatro, a infecção VIH foi diagnosticada *de novo* durante o internamento, apresentando todos eles hipergamaglobulinemia policlonal, embora com diferentes valores (Quadro 3). Aliás, em todos os doentes se verificou a presença de algumas alterações laboratoriais, que habitualmente se associam à infecção pelo VIH (Quadro 2). Para além da hipergamaglobulinemia policlonal, um doente tinha adicionalmente anemia e linfopenia, apresentava uma nefropatia grave, com insuficiência renal terminal, e viria a falecer, no Serviço de Nefrologia, cerca de 2 meses após a alta. Outras alterações laboratoriais que se objectivaram foram eosinofilia em dois doentes e pancitopenia em outro doente.

Relativamente aos seis doentes que se apresentaram com quadro de angioedema, verificou-se que todos apresentaram envolvimento da face e/ou língua, dois deles com envolvimento laríngeo, embora não tenha havido necessidade de suporte ventilatório em nenhum. Dois doentes apresentavam ainda edema dos membros superiores (Quadro 3).

As cargas virais eram elevadas em todos, à excepção do doente n.º 1, que já se encontrava sob terapêutica tripla anti-retroviral e que também apresentava contagens de linfócitos T CD₄ normais (Quadro 3). Nos restantes cinco, verificou-se que três tinham valores de linfócitos T CD₄ inferiores a 200/μL, sendo o doente que apresentava contagens mais baixas de CD₄ (54/μL) o que faleceu cerca de dois meses após o internamento, como foi referido.

Relativamente aos valores do complemento sérico, não se identificaram alterações que pudessem corresponder a consumo significativo de factores do complemento. Um dos doentes (doente 1) apresentava valores reduzidos de CH₅₀, embora as determinações das restantes fracções fossem normais. O doente 3 apresentou valores discretamente diminuídos de C₃, mas com valores normais nas restantes fracções. Os doseamentos de C₄ foram normais em todos,

laboratory abnormalities usually associated with HIV infection were also present in some patients (Table 2): one patient had anaemia and lymphopenia, presenting severe nephropathy with terminal renal failure, having died in the Nephrology Department about two months after discharge; other laboratory abnormalities observed were eosinophilia in two cases and pancytopenia in another.

All six patients with symptoms of angioedema presented involvement of the face and/or tongue, two of these with laryngeal involvement, but neither needed ventilator support. Two cases also presented oedema of the upper limbs (Table 3). Viral loads were elevated in all patients except in patient 1, who was already undergoing triple antiretroviral therapy and who also had normal CD4 T-lymphocyte counts (Table 3). Of the remaining five subjects, three had CD4 T lymphocyte counts below 200/μL, with the patient with the lowest levels of CD₄ (54 cells/μL) dying about two months after admission, as previously mentioned.

No alterations were identified in serum complement levels, that could correspond to significant consumption of complement factors. One subject (patient 1) presented reduced levels of CH₅₀, although measurements of the remaining fractions were normal. Patient 3 presented slightly lower levels of C₃ but had normal levels of the other fractions. C₄ levels were normal in all patients and there was no confirmation of reduced levels of C1q nor of C1 inhibitor. We did not measure values of functional C1 inhibitor nor of anti-C1 inhibitor antibodies, as these methods were not available in our hospital.

Regarding the evolution of surviving patients, currently with an average of 12 months of follow-up (4-22 months), three of the five subjects are under antiretroviral therapy with improved viral and CD4 T-lymphocyte counts (Table 4 – patients 1, 3, and 4). In the other two subjects (patients 5 and 6), it was decided at the time of discharge not to begin antiretroviral thera-

Quadro 3. Caracterização clínica e laboratorial dos doentes VIH positivos com angioedema

	Motivo de internamento	Localização angioedema	CH ₅₀	C ₃	C ₄	C _{1q}	C ₁ inibidor	Fracção gama da electroforese das proteínas séricas (g/L / %)	Contagem de linfócitos T CD ₄ (μL)	Carga viral (cópias/ml)
1	Angioedema agudo recorrente, urticária, hipotensão	Face, mãos	↓	N	N	N	N	19,5 / 25,3	778	< 50
2	Angioedema agudo	Língua	↑	N	N	↑	↑	31,4 / 39,2	54	53 205
3	Angioedema agudo recorrente, dispneia alta	Face, língua, laringe	N	↓	N	↑	N	43,5 / 45,3	146	457 680
4	Angioedema agudo, disфонia, eritema exsudativo multiforme <i>minor</i>	Face, língua, laringe, mãos	↑	N	N	N	N	34,3 / 41,8	152	40 000
5	Angioedema agudo, urticária, febre	Face	↑	N	N	N	N	17,1 / 23,1	211	11 483
6	Angioedema agudo, eritema morbiliforme	Face	↑	N	N	N	N	16,9 / 23,8	290	66 420

Legenda: N – valores normais; ↑ – valor elevado em relação ao normal; ↓ – valor reduzido em relação ao normal;

Table 3. Clinical and laboratory characterization of HIV patients with angioedema

	Reason for admission	Location of angioedema	CH ₅₀	C ₃	C ₄	C _{1q}	C ₁ inhibitor	Gamma fraction of electrophoresis of serum proteins (g/L / %)	Lymphocyte count T CD ₄ (μL)	Viral load (copies/ml)
1	Acute recurrent angioedema, urticaria, hypotension	Face, hands	↓	N	N	N	N	19.5 / 25.3	778	< 50
2	Acute angioedema	Tongue	↑	N	N	↑	↑	31.4 / 39.2	54	53 205
3	Acute recurrent angioedema, upper respiratory tract dyspnoea	Face, tongue, larynx	N	↓	N	↑	N	43.5 / 45.3	146	457 680
4	Acute angioedema, dysphonia, minor multiform exsudative erythema	Face, tongue, larynx, hands	↑	N	N	N	N	34.3 / 41.8	152	40 000
5	Acute angioedema, urticaria, fever	Face	↑	N	N	N	N	17.1 / 23.1	211	11 483
6	Acute angioedema, morbiliform erythema	Face	↑	N	N	N	N	16.9 / 23.8	290	66 420

Key: N – normal values; ↑ – higher than normal value; ↓ – lower than normal value;

não se tendo verificado, em nenhum dos doentes, redução dos níveis de C_{1q} ou de C_1 inibidor (quantitativo). Não efectuámos determinação dos valores de C_1 inibidor funcional ou de anticorpos anti- C_1 inibidor, por estes métodos não estarem disponíveis no nosso hospital.

Em relação à evolução dos doentes sobreviventes, actualmente já com uma média de 12 meses de *follow-up* (4-22 meses), verifica-se que três dos cinco estão sob terapêutica anti-retroviral, com contagens virais e de linfócitos T CD_4 melhoradas (Quadro 4 – doentes 1, 3 e 4). Até à data, nenhum destes três voltou a ter qualquer episódio de angioedema. Nos outros dois doentes (doentes 5 e 6), foi decidido não se iniciar, à data da alta, terapêutica anti-retroviral. O doente 5 apresentou um discreto aumento da carga viral, mas com valores de linfócitos T CD_4 melhorados. Depois do internamento, teve dois episódios auto-limitados de urticária sem angioedema, relacionados com auto-medicação com ibuprofeno, sem necessidade de recurso a assistência médica nessas ocasiões. A doente 6 é a que apresenta o tempo de *follow-up* mais reduzido (4 meses), mantendo-se sem qualquer tipo de terapêutica e assintomática até ao momento.

py. Patient 5 presented a slight increase in the viral load but with improved CD4 T-lymphocyte levels. This subject had two self-limited episodes of urticaria without angioedema, caused by auto-medication with ibuprofen but did not require medical assistance on these occasions. Patient 6 has the shortest follow-up period (4 months), requiring no therapy and remaining without symptoms to the present day.

Quadro 4. Evolução clínica e laboratorial dos doentes VIH positivos com angioedema

	Motivo de internamento	Localização angioedema	Carga viral (cópias/ml)	Contagem de linfócitos T CD_4 (μ L)	Evolução clínica	Evolução carga viral (cópias/ml)	Evolução contagem de linfócitos T CD_4 (μ L)
1	Angioedema agudo recorrente, urticária, hipotensão	Face, mãos	< 50	778	Sem recorrência, sob TARV	Ø	974
2	Angioedema agudo	Língua	53 205	54	Falecido (2 meses após internamento)		
3	Angioedema agudo recorrente, dispneia alta	Face, língua, laringe	457 680	146	Sem recorrência, sob TARV	Ø	242
4	Angioedema agudo, disфонia, eritema exsudativo multiforme menor	Face, língua, laringe, mãos	40 000	152	Sem recorrência, sob TARV	15 141	270
5	Angioedema agudo, urticária, febre	Face	11 483	211	Urticária sem angioedema após toma de ibuprofeno	11 760	473
6	Angioedema agudo, eritema multiforme	Face	66 420	290	Sem recorrência, sem TARV	ND	256

Legenda: ND – valores não disponíveis; Ø – carga viral não detectável; TARV – terapêutica tripla anti-retroviral.

Table 4. Clinical and laboratory evolution of HIV positive patients with angioedema

	Reason for admission	Location of angioedema	Viral load (copies/ml)	Lymphocyte count T CD ₄ (μ L)	Clinical evolution	Evolution of viral load (copies/ml)	Evolution of lymphocyte count T CD ₄ (μ L)
1	Acute recurrent angioedema, urticaria hypotension	Face, hands	< 50	778	No recurrence, under TAT	∅	974
2	Acute angioedema	Tongue	53 205	54	Died (two months after admission)		
3	Acute recurrent angioedema, upper respiratory tract dyspnoea	Face, tongue, larynx	457 680	146	No recurrence, under TAT	∅	242
4	Acute angioedema, dysphonia, minor multiforme exsudative erythema	Face, tongue, larynx, hands	40 000	152	No recurrence, under TAT	15 141	270
5	Acute angioedema, urticaria, fever	Face	11 483	211	Urticaria without angioedema after taking ibuprofen	11 760	473
6	Acute angioedema, morbiliform erythema	Face	66 420	290	No recurrence, under TAT	NA	256

Key: NA – value not available; ∅ – viral load not detectable; TAT – triple antiretroviral therapy.

DISCUSSÃO

Portugal tem ocupado uma posição de destaque em relação ao número de novos casos de infecção pelo VIH, sendo referido na literatura internacional como o único país da Europa Ocidental em que os números mantinham tendência crescente até final de 2004^{1,2}. No entanto, é importante referir que alguns países, como Espanha e França, não apresentam sistema de codificação que permita uma análise comparativa^{1,2}.

Nos casos de infecção VIH em que é conhecida a via de transmissão, aproximadamente 55% adquirem a infecção pela utilização de drogas endovenosas, 33% por contacto heterossexual e 12% por contacto homossexual¹. Estes valores representam um aumento importante de novos casos em heterossexuais e, portanto, fora dos grupos de risco considerados tradicionalmente, sendo uma tendência que se verifica em Portugal e nos restantes países da Europa Ocidental¹.

DISCUSSION

Portugal has occupied a leading position regarding new cases of HIV infection, identified in international research as the only country in Western Europe where numbers continued to rise until the end of 2004^{1,2}. However, it is important to point out that some countries, such as France and Spain, do not have a coding system that allows a correct comparative analysis^{1,2}.

In cases of HIV infection where the manner of transmission is known, approximately 55% became infected by use of intravenous drugs, 33% through heterosexual contact and 12% by homosexual contact¹. These figures represent a significant increase in new cases in heterosexuals and are, therefore, outside the groups traditionally considered at risk. The trend is observed in Portugal and in other western European countries¹.

Discutem-se em seguida alguns dos aspectos-chave deste trabalho, nomeadamente:

1. A elevada percentagem de doentes com infeção VIH
2. A associação eventual com hipersensibilidade medicamentosa
3. As alterações laboratoriais observadas
4. A ligação entre infeção VIH e angioedema

1. Elevada percentagem de doentes com infeção VIH

No nosso internamento verificámos uma taxa de infeção VIH de 4,9%, que se revela bastante superior ao que seria esperado, tendo em conta a prevalência de aproximadamente 0,3% na população em geral.

Relativamente a este facto, há a referir que seis dos sete doentes analisados apresentavam patologia cutânea como motivo de internamento, o que pode ajudar a explicar a percentagem elevada dos casos de infeção VIH, por um lado, porque a patologia cutânea é uma forma de apresentação clínica frequente no internamento de imunoalergologia (como também se pôde constatar neste trabalho) e, por outro, porque mais de 90% dos doentes VIH positivos têm manifestações cutâneas que motivam a procura de cuidados médicos^{3,5}. Todos os doentes VIH positivos com queixas cutâneas apresentaram concomitantemente no momento do internamento angioedema da face ou da língua, o que, pela sua gravidade potencial, pode ter influenciado a decisão de os internar.

Outro aspecto que nos parece muito pertinente é o facto de ter sido efectuado o diagnóstico *de novo* da infeção em quatro dos sete doentes e, desses quatro, apenas um apresentava comportamentos de risco (heterossexual com múltiplas parceiras, com relações não protegidas). Este facto está de acordo com a tendência epidemiológica verificada em Portugal e nos restantes países da Europa Ocidental. Assim, esta infeção deve ser sempre considerada mesmo na

The following key aspects in this study are discussed below, namely:

1. The high percentage of patients with HIV infection
2. Possible association to drug hypersensitivity
3. Laboratory abnormalities observed
4. The link between HIV infection and angioedema

1. The high percentage of patients with HIV infection

Our study revealed an HIV infection rate of 4.9%, significantly higher than expected, given the general prevalence rate of 0.3% in Portugal.

It is pertinent to mention that six of the seven patients under study presented cutaneous pathology as a reason for hospital admission, which could help to explain the high percentage of cases of HIV infection. Firstly as the cutaneous pathology is the most frequent form of clinical presentation in Immunoallergology admissions (as this study also shows). Secondly, because over 90% of HIV positive patients have cutaneous symptoms that lead them to seek medical treatment^{3,5}. Furthermore, all HIV positive patients with cutaneous complaints presented concomitant angioedema of the face or tongue at time of admission, which, due to its potential severity, could have influenced the decision to admit these subjects.

Another aspect we consider relevant is the fact that a *de novo* diagnosis of infection was made in four of seven patients and, of these four cases, only one presented risk behaviour (heterosexual admitting to have multiple partners and unprotected sex). This fact is in agreement with the epidemiological pattern seen in Portugal and in other western European countries. Thus, this infection must always be taken into account, even in the general population

população em geral sem comportamentos de risco aparentes, a qual constitui actualmente o grupo epidemiológico em que a percentagem de novos casos está a aumentar.

2. Eventual associação com hipersensibilidade a fármacos

Em 5 dos 6 doentes que se apresentaram com queixas cutâneas/angioedema, foi colocada a hipótese de hipersensibilidade medicamentosa, o que também pode justificar o encaminhamento para a nossa especialidade. Na realidade, desde o início da epidemia da infecção pelo VIH verificou-se que a prevalência de queixas cutâneas causadas por hipersensibilidade a fármacos era significativamente maior em doentes com infecção pelo VIH do que na população em geral⁵.

Apesar de ter sido colocada a hipótese de hipersensibilidade medicamentosa no momento do internamento em cinco doentes (doentes 1, 2, 4, 5 e 6), a análise individual da história e evolução clínica fez-nos ponderar essa hipótese em apenas quatro doentes, excluindo-se o doente 1, que estava sob terapêutica tripla anti-retroviral e sem qualquer outro fármaco adicional. Uma vez que se assistiu à resolução do quadro clínico e à ausência de recorrências de angioedema, mantendo o doente sempre a terapêutica com os mesmos fármacos anti-retrovirais, a hipótese de hipersensibilidade medicamentosa não nos parece adequada neste contexto. Este doente tinha apresentado previamente dois episódios de angioedema, ambos após o diagnóstico da infecção VIH, nos quais também a investigação adicional não terá permitido identificar a sua etiologia.

Relativamente aos outros quatro, há a referir que o doente 2 também manteve a terapêutica anti-retroviral que efectuava, mas neste caso tanto a ciprofloxacina, iniciada dois dias antes no contexto de infecção urinária, como o enalapril poderiam estar relacionados com o quadro. Apesar de estar bem documentada a associação entre angioedema e terapêutica com inibidor de enzima de conversão da angiotensina, a relação temporal com a introdução de ciprofloxacina torna mais provável, a nosso ver, a atribuição de eventual causalidade à ciprofloxacina.

without apparent risk behaviour. This is the epidemiological group where the percentage of *de novo* cases is climbing.

2. Possible association to drug hypersensitivity

Possible drug hypersensitivity was suspected in five of the six patients presenting cutaneous/angioedema complaints, a fact which could also justify referral to our department. In reality, since the start of the HIV epidemic it has been observed that the prevalence of cutaneous symptoms caused by hypersensitivity to drugs was markedly higher in patients with HIV infection than in the population at large⁵.

Despite possible hypersensitivity to drugs being considered at the time of admission in five cases (patients 1, 2, 4, 5 and 6), analysis of the individual case histories and clinical evolution led us to maintain this hypothesis in only four patients, excluding patient 1 because in this patient, who was under triple antiretroviral therapy and taking no additional medication, clinical resolution occurred without angioedema recurrence, despite the maintenance of the same antiretroviral therapy. This patient had had two prior episodes of angioedema, both after diagnosis of HIV infection, in which further research did not identify their aetiology.

Of the other four cases, it should be mentioned that patient 2 also was receiving antiretroviral therapy. However, in this patient, both ciprofloxacin, prescribed two days earlier for a urinary infection, and enalapril, could impact on the clinical picture. Despite a well-documented association between angioedema and therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors, the timeframe related to the introduction of ciprofloxacin makes it more probable, in our opinion, that this drug was the cause of this reaction. The general poor physical condition of the patient,

O mau estado geral deste doente, que aliás viria a falecer dois meses após, contra-indicou a realização de prova de provocação à ciprofloxacina. A doente 4 tinha estado medicada com ciprofloxacina por quadro de infecção respiratória alta e apresentava história de vários episódios de prurido orofaríngeo, sem qualquer angioedema, com a ingestão de camarão nos últimos dois anos, referindo ingestão de marisco na véspera do internamento. No entanto, o quadro de eritema exsudativo multiforme é muito mais sugestivo de hipersensibilidade medicamentosa e/ou infecção, não constituindo uma forma de apresentação de alergia alimentar⁹ e, pela sua gravidade, contra-indica qualquer provocação. O doente 5 apresentou quadro de urticária e angioedema agudo sob terapêutica com nimesulide e paracetamol no contexto de infecção respiratória alta. Embora este doente não referisse quaisquer queixas prévias com a toma de anti-inflamatórios não esteróides, em reavaliação ulterior verificou-se a presença de dois episódios agudos de urticária, sem angioedema, associados à toma de ibuprofeno, o que reforça de certa forma a hipótese de etiologia medicamentosa do primeiro episódio. No entanto, por não colaboração do doente, não foi possível realizar as provocações programadas. Finalmente, a doente 6 estava sob terapêutica com ramipril, o que poderia explicar o angioedema na medida em que este é um efeito adverso, à semelhança da tosse, que se observa com alguma frequência nos doentes medicados com inibidores de enzima de conversão da angiotensina¹⁰. No entanto, apresentava também um quadro de prurido intenso, que não está descrito no contexto de angioedema relacionado com este grupo de fármacos¹⁰. Não ponderámos a execução de prova de provocação com inibidor de enzima de conversão da angiotensina por não estar indicada nesta situação.

3. Alterações laboratoriais observadas

Em relação às alterações laboratoriais que nos podem alertar para a presença de infecção VIH, salienta-se a hi-

who died two months later, ruled out any challenge test to confirm the possible causal effect of ciprofloxacin. Patient 4 had also been prescribed ciprofloxacin for an upper-respiratory infection and had a two-year history of oropharyngeal pruritus after ingestion of prawns, without any angioedema. He had ingested shellfish on the day prior to admission. However, multiform exudative erythema is far more suggestive of drug hypersensitivity and/or infection. It is not a form of presentation of food allergy⁹, and its severity rules out provocation tests. Patient 5 presented characteristics of urticaria and acute angioedema, while undergoing treatment with nimesulide and paracetamol for an upper-respiratory tract infection. Although this subject had no previous complaints with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, it was found, in a follow-up visit, that, after hospital discharge, there were two acute episodes of urticaria without angioedema, associated to the taking of ibuprofen, reinforcing the possibility of drug hypersensitivity as the aetiology for the first episode. Due to the patients refusal to collaborate, it was not possible to carry out the programmed provocation. Finally, patient 6 was under treatment with ramipril, which could explain the angioedema, as this is an adverse reaction, similarly to cough, which is seen with some frequency in patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors¹⁰. However, intense pruritus was also present, which is not described in angioedema relating to this group of drugs¹⁰. We did not perform any challenge test with angiotensin converting enzyme inhibitors because it is not indicated in this situation.

3. Laboratory abnormalities observed

Polyclonal hypergammaglobulinaemia, present in all our HIV positive patients, is a red flag among the labora-

pergamaglobulinemia policlonal, presente em todos os doentes. Esta alteração laboratorial está amplamente descrita no contexto de infecção VIH, tendo origem fundamentalmente em células B *naïve* hiperactivadas no contexto da desregulação imunológica induzida pelo vírus¹¹. É de salientar que a hipergamaglobulinemia policlonal se verificou independentemente da fase da doença, momento do diagnóstico e terapêutica que os doentes efectuavam. Uma vez que a electroforese de proteínas do soro é um exame fácil e barato, que deve ser feito por rotina em todos os doentes internados, a detecção de uma hipergamaglobulinemia policlonal justifica, no nosso entender, o imediato pedido da serologia para o VIH, particularmente se existirem queixas cutâneas concomitantes.

Em dois doentes existia eosinofilia moderada. Esta alteração laboratorial está bem documentada, quer no contexto de infecção VIH (habitualmente em doentes numa fase da doença mais avançada e, fundamentalmente, em doentes com quadros cutâneos diversos), quer no contexto de hipersensibilidade medicamentosa com envolvimento cutâneo, em que está documentada uma expressão aumentada de IL-5 e eotaxina, que explica a eosinofilia frequentemente observada neste contexto^{12,13}.

Relativamente à avaliação do sistema do complemento, apenas há a salientar que o doente 1 apresentou ligeira redução dos níveis de CH₅₀ (podendo significar um défice da via clássica, embora não se verificasse qualquer défice de C₃ ou C₄) e que o doente 3, cuja avaliação do complemento foi sobreponível em ambos os internamentos, apresentava valores discretamente reduzidos de C₃, mas as determinações das outras fracções não mostravam qualquer alteração. Os outros doentes ou tinham valores normais ou ligeiramente aumentados de algumas fracções do complemento, em provável relação com a resposta inflamatória de fase aguda. Em resumo, as alterações encontradas não permitiram afirmar a existência de um significativo consumo de factores do complemento como mecanismo subjacente ao aparecimento do angioedema.

tory abnormalities for the presence of HIV infection. These abnormalities are widely described in relation to HIV infection, having a basic origin in hyperactive *naïve* B cells in the context of virus induced immunological de-regulation¹¹. It is important to note that polyclonal hypergammaglobulinaemia is observed regardless of the disease stage, time of diagnosis and treatment received. As serum protein electrophoresis is an inexpensive and simple test, which should be administered to all patients admitted, we feel detection of polyclonal hypergammaglobulinaemia justifies an immediate request for HIV serology, particularly if there are associated cutaneous symptoms.

Moderate eosinophilia was present in two patients. This laboratory finding is well documented, both in the context of HIV infection (usually in patients in a more advanced stage of disease and essentially in patients with various cutaneous symptoms) and in the context of drug hypersensitivity with cutaneous involvement, where there is an increase in IL-5 and eotaxin. This explains the eosinophilia often seen in these cases^{12,13}.

In what concerns evaluation of the complement system, it only needs to be said that a single patient presented slight reductions in CH₅₀ levels (possibly signifying a deficit of the classical pathway, although not displaying any deficit in C₃ or C₄). Patient 3, whose complement levels were similar at both admissions, presented slightly reduced C₃ levels, but measurement of other fractions showed no change. The other subjects had normal or slightly elevated levels of some complement fractions, probably in relation to the acute phase inflammatory response. In summary, the alterations found did not allow for confirmation of a significant consumption of complement factors as a subjacent mechanism to the appearance of angioedema.

4. Ligação entre infecção VIH e angioedema

Tendo em conta a classificação etiológica de angioedema, devem-se considerar causas alérgicas, medicamentosas ou físicas, bem como a deficiência de C₁ inibidor, quer nas formas hereditárias quer nas formas adquiridas da deficiência de C₁ inibidor, podendo estas últimas estar associadas a determinadas infecções^{10,14,15}.

Considera-se a existência de duas variantes da deficiência adquirida de C₁ inibidor. Na variante de tipo 1, existe um hipermetabolismo de C₁ inibidor, normalmente secundário a processos que levam à formação de quantidade significativa de complexos imunes. A formação contínua de complexos imunes provoca uma activação da via clássica do complemento e subsequente aumento do consumo de C₁ inibidor, na tentativa de inactivar a fracção C₁ activada. Quando a capacidade de síntese de C₁ inibidor é ultrapassada pelo seu consumo, a capacidade inibitória desce abaixo de um nível crítico que permite a activação do sistema do complemento e origina o aparecimento do angioedema¹⁴.

Na variante de tipo 2 do angioedema adquirido por défice de C₁ inibidor, existem autoanticorpos (IgG ou por vezes IgM) específicos contra a molécula de C₁ inibidor que provocam inactivação de C₁ inibidor, gerando um fragmento de 96kDa, inactivo, que permanece em circulação e pode ser quantificado. O autoanticorpo, após a clivagem de C₁ inibidor, dissocia-se da restante fracção da molécula e fica disponível para ligação a uma nova molécula de C₁ inibidor. Desta forma, uma pequena concentração de autoanticorpos pode inactivar grandes quantidades de C₁ inibidor e, conseqüentemente, permitir uma activação não controlada do sistema do complemento, originando o aparecimento de episódios de angioedema¹⁶. Estas formas de angioedema estão descritas sobretudo no contexto de doenças linfoproliferativas, mas também associadas a algumas neoplasias, doenças auto-imunes e infecções¹⁴⁻¹⁵.

Na literatura existem múltiplas descrições de angioedema relacionado com diferentes tipos de infecções, em

4. The link between HIV infection and angioedema

Bearing in mind the aetiological classification of angioedema we should consider as causal factors allergies (whether to medication or physical allergies) and C1 inhibitor deficiency, whether in hereditary forms or in acquired forms. The latter could be associated to some infections^{10,14,15}.

When examining the two variants of acquired C1 inhibitor deficiency, hypercatabolism exists in type 1, normally secondary to a process that leads to the formation of significant quantities of immune complexes. The continuous formation of immune complexes causes activation of the classical pathway of the complement system and subsequent increase in consumption of C1 inhibitor. When the synthesis capacity of C1 inhibitor is exceeded by its consumption, the inhibitory capacity falls below a critical level that allows the uncontrolled activation of the complement system and leads to the appearance of angioedema¹⁴.

In the type 2 variant of acquired angioedema, various specific auto-antibodies (IgG or sometimes IgM) are produced against the C1 inhibitor molecule, causing inactivation of C1 inhibitor and generating an inactive fragment of 96kDa, which remains in circulation and can be quantified. The auto-antibody, after cleavage of the C1 inhibitor, disassociates from the remaining molecule fraction and remains available for binding to a new C1 inhibitor molecule. In this way, a small concentration of auto-antibodies can inactivate large quantities of C1 inhibitor and, consequently, allow a non-controlled activation of the complement system, prompting the appearance of episodes of angioedema¹⁶. These forms of angioedema are mostly described in the context of lymphoproliferative disorders, but also associated to some neoplasms, auto-immune diseases and infections¹⁴⁻¹⁵.

Various descriptions of angioedema related to different types of infections are found in the literature,

bora se trate quase sempre de casos clínicos isolados ou de pequenas séries. Estas descrições incluem associação com infecções parasitárias (*Echinococcus granulosus*, *Ascaris lumbricoides*, *Loa loa*, *Shistosoma mansoni*), bacterianas (sobretudo no contexto de infecções crónicas, como sinusite crónica, cistite crónica ou gastrite por *Helicobacter pylori*) e virais (vírus hepatites B e C, parvovírus e VIH)¹⁴⁻²³.

Nesta série encontramos uma associação entre infecção VIH e angioedema moderado a grave (considerando-se que o internamento corresponde obviamente a formas mais graves ou mais exuberantes) em 11% do total de doentes internados por angioedema no Serviço de Imunoalergologia.

No entanto, na literatura existem raras descrições desta associação, pelo que o nosso estudo tem a importância adicional de alertar para um aspecto até aqui pouco valorizado. Nos trabalhos que se têm debruçado sobre a fisiopatologia desta associação, os resultados não foram consensuais e o mecanismo não está actualmente esclarecido.

Inicialmente, Gerencer e colaboradores propuseram que existisse um défice funcional de C₁ inibidor em doentes VIH positivos²⁴. Este facto foi contestado por Beretta e colaboradores, que avaliaram os valores antigénicos e funcionais de C₁ inibidor em 87 doentes VIH positivos (embora sem clínica de angioedema), tendo encontrado valores normais e atribuído os resultados de Gerencer e colaboradores a um possível erro de amostragem, por activação por contacto do complemento, relacionada com o acondicionamento do sangue e duração de armazenamento²⁵. Os mesmos autores referem que encontraram e dosearam autoanticorpos anti-C₁ inibidor em apenas 1 dos 87 doentes, mas sem qualquer interacção com a função de C₁ inibidor e sem qualquer relevância clínica, para além do facto de a infecção VIH predispor a processos auto-imunes.

Numa outra referência a este tema, Reche e Caballero, num doente com infecção VIH e angioedema e urticária recorrentes, observaram, persistentemente e em diferen-

although these are almost always isolated case reports or small series. These descriptions include association with parasitic infections (*Echinococcus granulosus*, *Ascaris lumbricoides*, *Loa loa*, *Shistosoma mansoni*), bacterial infections (particularly chronic infections, such as chronic sinusitis or gastritis by *Helicobacter pylori*) and viral infections (hepatitis B and C, parvovirus and HIV)¹⁴⁻²³.

In our study, an association between HIV infection and moderate-to-severe angioedema was found (admission obviously considered as corresponding to more severe forms) in 11% of the total number of patients admitted with angioedema to our Immunoallergy Department.

However, as few descriptions of this association exist in the literature, our research has the additional importance of raising awareness of an aspect that has, until now, been given little significance. In studies that have leaned towards the pathophysiology of this association the results were not consensual and its mechanism is not currently clear.

Gerencer and colleagues initially proposed the existence of a functional C1 inhibitor deficit in HIV positive patients²⁴. This finding was contested by Beretta and colleagues, who measured antigenic and functional values of C1 inhibitor in 87 HIV positive patients (who however had no symptoms of angioedema), finding normal values and attributing the results of Gerencer to a possible sampling error, by activation by contact of the complement, possibly related to blood storage and its duration²⁵.

The same authors reported having found and measured anti-C1 inhibitor auto-antibodies in only one out of 87 patients, but without any interaction with the function of C1 inhibitor and without any clinical relevance, in addition to the fact that HIV infection predisposes to autoimmune processes.

In another reference to this subject, Reche and Caballero observed repeated reduction in values of C1

tes determinações, redução dos valores de C_1 inibidor funcional e de C_4 , na ausência de anticorpos anti C_1 inibidor e de outras causas possíveis para o quadro clínico⁸.

Curiosamente, nos casos descritos de angioedema relacionado com diversos tipos de agentes infecciosos, raramente são documentadas alterações laboratoriais compatíveis com consumo do complemento e o mecanismo fisiopatológico da associação raramente é elucidado. Para este facto podem contribuir diversos factores, nomeadamente a dificuldade em obter valores fidedignos das fracções do complemento, inerente ao facto de serem moléculas extremamente lábeis. Por outro lado, nem sempre as técnicas estão disponíveis, como no nosso caso, em que o laboratório do hospital não dispõe da técnica para determinação da actividade de C_1 inibidor nem para a determinação de anticorpos anti- C_1 inibidor.

Nos casos referidos na literatura, e embora o mecanismo fisiopatológico nem sempre esteja completamente definido, o facto que reforça a associação entre a ocorrência de infecções e quadros de angioedema recorrente é a resolução sistemática do angioedema com o tratamento da infecção associada. Essa mesma associação temporal também se verificou nesta série; em dois dos doentes (3 e 4) em que foi efectuado o diagnóstico *de novo* e introduzida a terapêutica anti-retroviral, os quadros de angioedema (recorrente no doente 3) desapareceram por completo, em paralelo com a marcada redução das cargas virais e a recuperação das contagens linfocitárias CD_4 . No doente 1, embora já estivesse sob terapêutica anti-retroviral, foi após o internamento que se verificou uma evolução para carga viral indetectável, com subida da contagem de linfócitos, em provável relação com concomitante melhoria da *compliance* terapêutica relativamente aos anti-retrovirais. Esta melhoria dos parâmetros laboratoriais foi acompanhada também pela remissão do quadro de angioedema recorrente. No entanto, nesta nossa série, os doentes 5 e 6 mantêm-se sem terapêutica anti-retroviral, com contagens linfocitárias estáveis e não voltaram a ter, até à data, novos episódios de angioedema agudo. Se vie-

inhibitor and C_4 in a patient with HIV infection and recurrent angioedema and urticaria, in the absence of anti CI inhibitor antibodies and other possible clinical causes⁸.

Interestingly, in the cases of angioedema related to various types of infectious agents, there is little mention of laboratory abnormalities compatible with complement consumption and the pathophysiological mechanism of the association is infrequently explained. Various factors could contribute to this situation, particularly the difficulty in obtaining reliable values of complement fractions due to the fact that these are extremely labile molecules. Additionally, laboratory facilities are not always available, as in the case of our hospital where we lack the facilities for determining activity of the CI inhibitor and for measuring anti CI inhibitor antibodies.

In the above studies, despite the pathophysiological mechanism not always being completely defined, the systematic resolution of angioedema with the treatment of the associated infection reinforces the association between occurrence of infection and onset of angioedema symptoms. This same temporal association was also found in our series; in two of the patients (3 and 4) where a *de novo* diagnosis was made and in which anti-retroviral treatment was introduced, symptoms of angioedema (recurrent in patient 3) disappeared completely, in parallel with the marked reduction in viral loads and recovery of CD_4 lymphocyte counts. Although patient 1 was already under antiretroviral therapy, it was only after admission that an evolution towards undetectable viral load with increased lymphocyte counts was observed, in probable relation to associated improvement of therapeutic compliance to antiretroviral drugs. This improvement in laboratory parameters was also accompanied by remission of the recurrent angioedema symptoms. However, in our group, patients 5 and 6 continued without antiretroviral treatment, with stable lymphocyte counts and, to date, have not had new

rem a ocorrer novos episódios de angioedema nestes doentes, no contexto de subida de cargas virais ou de diminuição de contagens linfocitárias, a nossa hipótese de associação causal entre infecção VIH e angioedema ficará claramente reforçada.

CONCLUSÕES

O presente estudo demonstra um número muito maior do que seria de esperar, face aos valores observados na população portuguesa, de indivíduos infectados pelo VIH, no internamento de Imunoalergologia, tendo sido a maior parte desses doentes internados por quadros de angioedema, recorrente em alguns casos. Ressalta-se a necessidade de estar alerta para esta infecção, como provam os quatro casos de diagnóstico *de novo*. Neste aspecto, a presença de hipergamaglobulinemia policlonal é um dado muito importante, presente em todos os casos de diagnóstico *de novo*, e cuja presença, particularmente em doentes com queixas cutâneas/angioedema, deverá sempre levar ao pedido das serologias para o VIH, mesmo na ausência de aparentes factores de risco para esta infecção.

A associação entre a infecção VIH e o angioedema (presente em 11% dos doentes internados por angioedema) poderá estar eventualmente relacionada com elevadas cargas virais e com a inerente activação/disfunção imunitária. No entanto, a explicação fisiopatológica para esta associação não é completamente clara, já que, à semelhança de vários outros autores, não se conseguiu demonstrar um envolvimento significativo do complemento (activação ou consumo) nestes doentes. No entanto, em alguns doentes há uma associação clínica nítida entre tratamento retroviral eficaz (redução de cargas virais e melhoria das contagens de CD₄) e ausência de recidivas de angioedema, particularmente evidente nos casos de angioedema recidivante.

episodes of acute angioedema. If new episodes of angioedema occur in these subjects, associated to increased viral loads or lowered lymphocyte counts, our hypothesis of a causal association between HIV and angioedema will undoubtedly be reinforced.

CONCLUSIONS

Our study showed a much larger than expected number of HIV-infected individuals admitted to our Immunoallergology Department, as compared to the prevalence rates in Portugal. Most of these patients were admitted for symptoms of angioedema, recurrent in some cases. The need to be alert to this type of infection is reiterated, as proved by the four cases of *de novo* diagnosis. In this aspect the presence of polyclonal hypergammaglobulinaemia is an important fact that was present in all our HIV cases. Its presence, particularly in patients with cutaneous/angioedema complaints, should always prompt a request for HIV serology, even in the absence of apparent risk factors for this infection.

The association between HIV infection and angioedema (present in 11% of the patients admitted for angioedema) could possibly be related to high viral loads and with inherent immunity activation/dysfunction. However, the pathophysiological explanation for this association is not entirely clear as, similarly to other authors, we could not demonstrate a significant involvement of the complement system (activation or consumption) in our patients. However, in some subjects there is a clear clinical association between efficient retroviral treatment (reduction in viral loads and improved CD₄ counts) and an absence of recurrence of angioedema, particularly evident in cases of recurrent angioedema.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. EuroHIV.HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year report 2005. N.º 73. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2006.<http://www.eurohiv.org>
2. Hamers FF, Downs AM. The changing face of the HIV epidemic in Western Europe: what are the implications for public health policies? *Lancet* 2004; 364:83-94.
3. Zancanaro PC, McGirt LY, Mamelak AJ, Nguyen RH, Martins CR. Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: An institutional urban clinic experience. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:581-8.
4. Hussein H, Beall G, Sanwo M. Drug Reactions in HIV/AIDS. *West J Med* 1997;167:344.
5. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328:1670-4.
6. Supanaranond W, Desakorn V, Sitakalin C, Naing N, Chirachankul P. Cutaneous manifestations in HIV patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32:171-6.
7. Macharia WM, Mbaabu C, Wachira L, Muhudhia SO, Monz G. Ceftriaxone or HIV associated angio-oedema? Case-report. *East Afr Med J* 2005; 82:598-600.
8. Reche M, Caballero T, López-Trascasa M, Arribas J, Serrano M. Angioedema and transient acquired CI inhibitor functional deficiency in HIV infection: case report. *AIDS* 2002;16:1561.
9. Williams PM, Conklin RJ. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Dent Clin North Am* 2005; 49:67-76.
10. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:373-88.
11. De Milito A, Nilsson A, Titanji K, et al. Mechanisms of hipergammaglobulinemia and impaired antigen-specific humoral immunity in HIV-1 infection. *Blood* 2004; 103:2180-2186.
12. Skiest DJ, Keiser P. Clinical significance of eosinophilia in HIV-infected Individuals. *Am J Med* 1997; 102:449-453.
13. Yawalkar N. Drug-induced exanthems. *Toxicology* 2005;15:209: 131-4.
14. Frigas E, Nzeako UC. Angioedema: Pathogenesis, differential diagnosis, and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:217-31.
15. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas E, Phyllyk RP. Acquired CI esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med* 2000;132:144-150.
16. Varga M, Dumitrascu D, Piloff L, Chioreanu E. Skin manifestations in parasitic infection. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2001; 60:359-69.
17. Rakita RM, White AC Jr, Kielhofner MA. Loa loa infection as a cause of migratory angioedema: report of three cases from the Texas Medical Center *Clin Infect Dis* 1993; 17:691-4.
18. Rocha MO, Greco DB, Pedroso ER, et al. Secondary cutaneous manifestations of acute schistosomiasis mansoni. *Ann Trop Med Parasitol* 1995;89:425-30.
19. Watson RD, Gershwin ME. Acquired angioedema associated with sinusitis. *Invest Allergol clin Immunol* 2000; 10:129-134.
20. Farkas H, Gyenyey L, Majthenyi P, Fust G, Varga L. Angioedema due to acquired CI-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol* 1999; 37:513-518.
21. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases – A critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:273-282.
22. Miyagawa S, Takahashi Y, Nagai A, et al. Angio-edema in a neonate with IgG antibodies to parvovirus B19 following intrauterine parvovirus B19 infection. *Br J Dermatol* 2000;143:428-430.
23. Fawaz-Estrup F. Human parvovirus infection: rheumatic manifestations, angioedema, CI esterase inhibitor deficiency, ANA positivity and possible onset of systemic lupus erithmatosus. *J Rheumatol* 1996;23:1180-5.
24. Gerencer M, Burek V, Barrett NP, Dorner F. Acquired deficiency of functional CI-esterase inhibitor in HIV type I infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997;13:813-814.
25. Beretta A, Zanichelli A, Agostini A, Cicardi M, Gringeri A. CI-inhibitor function and anti-CI-inhibitor autoantibodies in patients with HIV type I infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999;15:95-6.