

Relato de Caso

Linfadenomegalia e febre em chefe de cozinha durante viagem à Europa*

Lymphadenopathy and fever in a chef during a stay in Europe

Letícia Kawano-Dourado, Daniel Antunes Silva Peirera,
Alexandre de Melo Kawassaki, Marisa Dolhnikoff,
Marcos Vinicius da Silva, Ronaldo Adib Kairalla

Resumo

Ilustramos aqui um caso de uma apresentação atípica (na forma de linfadenomegalia e febre) de uma das doenças zoonóticas mais comuns no mundo – brucelose – em um paciente brasileiro de 22 anos (chefe de cozinha) que retornara ao Brasil recentemente após ter morado e viajado na Europa por um ano. A histopatologia, a história clínica e a resposta ao tratamento foram consistentes com o diagnóstico de brucelose, que foi confirmada por PCR em uma amostra de urina. Também revisamos alguns aspectos da brucelose, como manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

Descritores: Brucelose; Febre; Linfonodos; Brucella; Sistema fagocitário mononuclear; Granuloma.

Abstract

This case illustrates a rare presentation (as lymphadenopathy and fever) of one of the most common zoonotic diseases worldwide—brucellosis—in a 22-year-old Brazilian male (a chef) who had recently returned to Brazil after having lived in and traveled around Europe for one year. The histopathology, clinical history, and response to treatment were all consistent with a diagnosis of brucellosis, which was confirmed by PCR in a urine sample. We also review some aspects of brucellosis, such as the clinical features, diagnosis, and management.

Keywords: Brucellosis; Fever; Lymph nodes; Brucella; Mononuclear phagocyte system; Granuloma.

Introdução

O caso aqui relatado ilustra o diagnóstico diferencial de linfadenomegalia febril secundária a granulomas necrosantes. Linfadenomegalia e febre secundárias a granulomas necrosantes podem ser um cenário clínico desafiador. O diagnóstico diferencial de granuloma necrosante tipicamente inclui, mas não se limita a, infecções fúngicas ou micobacterianas. Embora bactérias como *Brucella* spp. possam causar granulomas necrosantes, elas são frequentemente negligenciadas como causas de lesões granulomatosas. Quando essas bactérias representam um fator etiológico potencial, culturas bacterianas negativas devem ser interpretadas com cautela, já que *Brucella* spp. são organismos exigentes. Também revisamos alguns aspectos

da brucelose, a doença zoonótica mais comum no mundo.

Relato de caso

Um homem de 22 anos, previamente hígido, foi encaminhado ao nosso hospital com linfadenomegalia cervical e mediastinal, fadiga e febre intermitente há 8 semanas. Negava sudorese excessiva e perda ponderal. Morara na Europa (em Londres) por um ano, onde trabalhara como chefe de cozinha, quando a doença o levou a voltar ao Brasil.

Ao exame físico, observaram-se linfonodos cervicais anteriores bilaterais com consistência de borracha, medindo 2 cm de diâmetro, e fístula

*Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Letícia Kawano-Dourado. Instituto do Coração, Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel: 55 11 2661-5695. E-mail: leticiakawano@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 17/9/2014. Aprovado, após revisão, em 29/10/2014.

sinusal não cicatrizada no local de uma biópsia por agulha fina que fora realizada em outro serviço e produzira resultado inconclusivo. Não havia lesões cutâneas ou orais, os dentes estavam em bom estado, e o paciente não apresentava queixas respiratórias. A radiografia de tórax mostrou alargamento da faixa paratraqueal direita, e, posteriormente, a TC de tórax revelou linfonodomegalias mediastinais (Figura 1). O paciente apresentava contagem normal de leucócitos ($6,5 \times 10^9/L$), com linfócitos normais. A função hepática estava normal, o painel de autoanticorpos foi negativo, ele apresentou endurecimento de 20 mm (resultado positivo) em resposta ao PPD e o teste do antígeno criptocócico foi negativo. Além disso, a sorologia para HIV foi negativa, assim como os testes para histoplasmose (imunodifusão), toxoplasmose (ELISA), tularemia (aglutinação) e doença da arranhadura do gato (ensaio de fluorescência indireta). A biópsia excisional de linfonodo cervical mostrou lesão granulomatosa supurativa (neutrofílica) e necrosante (Figura 2). Contudo, no exame direto do espécime, não foram identificadas bactérias (coloração de Gram), fungos (coloração de Grocott com metenamina argêntica) ou bactérias álcool-ácido resistentes (coloração de Ziehl-Neelsen). As culturas para bactérias, micobactérias e fungos também foram negativas.

Apesar do PPD com endurecimento de 20 mm, a infecção micobacteriana normalmente não apresenta uma resposta inflamatória exuberante que se manifesta como lesões granulomatosas supurativas e necrosantes. Embora a causa mais comum dessas lesões seja a infecção fúngica,

há relatos nos quais as lesões granulomatosas supurativas e necrosantes foram atribuídas a infecção por determinadas bactérias⁽¹⁾: *Francisella tularensis* (tularemia); *Bartonella henselae* (doença da arranhadura do gato); *Actinomyces* spp.; *Burkholderia pseudomallei* (melioidose); *Chlamydia trachomatis* (infogranuloma venéreo); e *Brucella* spp. (brucelose).

Obteve-se uma história detalhada sobre exposições. Como chefe de cozinha, o paciente teve uma variedade de experiências gastronômicas durante sua estada em Londres e suas viagens pela Europa (Europa Oriental, Portugal e Espanha). Relatou exposição a queijo de leite de ovelha não pasteurizado e a carnes cruas exóticas. Portanto, a brucelose foi considerada como um possível diagnóstico diferencial. Como as culturas bacterianas foram negativas, empregou-se a PCR como método alternativo para se chegar ao diagnóstico. A PCR foi realizada utilizando-se *primers* direcionados à sequência do gene *bcs31* de *Brucella* spp. (o par de *primers* B4/B5) na urina. A PCR foi positiva para *Brucella* spp., o que permitiu a confirmação da suspeita diagnóstica de brucelose, já que a histopatologia, a história clínica e a resposta ao tratamento (a ser mencionado na discussão) foram consistentes com o diagnóstico de brucelose.

Discussão

A brucelose é uma zoonose crônica e granulomatosa causada por bactérias intracelulares do gênero *Brucella*. É transmitida aos seres

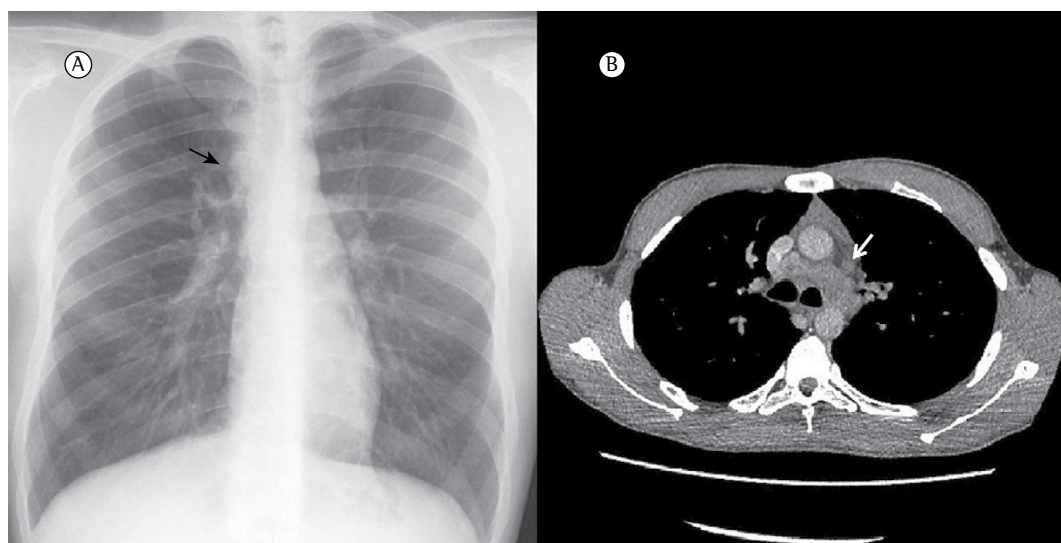


Figura 1 – (A) Radiografia de tórax em incidência posteroanterior mostrando alargamento da faixa paratraqueal (seta). (B) TC de tórax de alta resolução revelando linfonodomegalias mediastinais (seta).

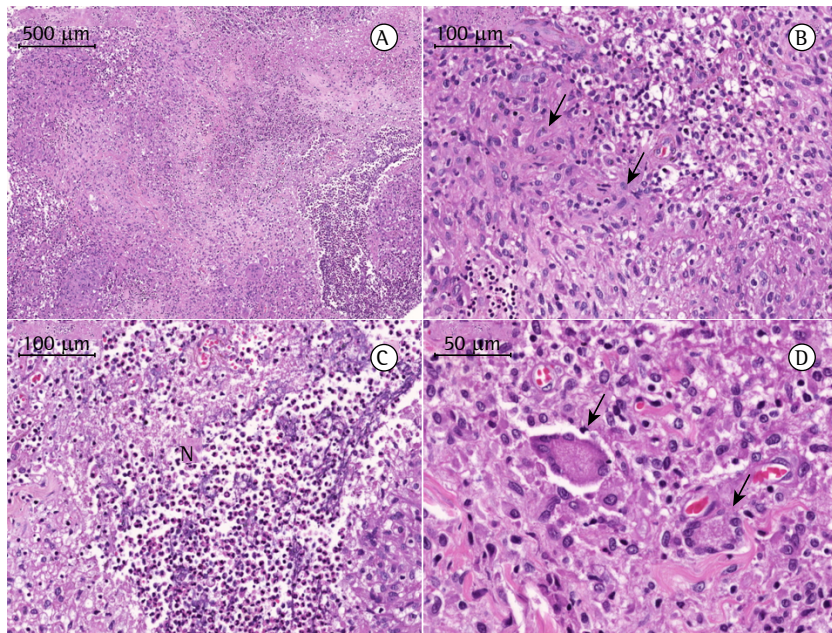


Figura 2 – Fotomicrografias do fragmento de biópsia de linfonodo cervical. Substituição do tecido linfoide por inflamação granulomatosa (painel A). Notam-se células epiteliais organizadas em paliçada (painel B, setas), necrose supurativa rica em neutrófilos (painel C, letra N) e células gigantes dispersas (painel D, setas). Coloração pela hematoxilina-eosina (vários aumentos; ver barras de escala exibidas nos painéis).

humanos através do contato com fluidos de animais infectados (especialmente através do consumo de carne de carneiro e carne bovina, e também de leite de ovelha e de vaca) ou através de contato direto com partes de animais infectados (como a placenta, por inoculação através de rupturas da pele e mucosas) ou mesmo por inalação de partículas infecciosas aerossolizadas.⁽²⁾ O consumo de produtos lácteos não pasteurizados é o meio mais comum de transmissão.^(2,3)

A brucelose humana é uma das doenças zoonóticas mais comuns no mundo. Embora sua epidemiologia tenha mudado drasticamente nas últimas décadas e se tenha conseguido controlar a doença em várias áreas onde a mesma era tradicionalmente endêmica, a bacia do Mediterrâneo (pela qual nosso paciente estivera viajando) continua a ser reconhecida como uma região na qual a brucelose é endêmica.⁽³⁾

O amplo espectro de manifestações clínicas da brucelose humana garantiu-lhe um lugar ao lado da sífilis e da tuberculose como uma das “grandes imitadoras”. Em pacientes com brucelose, praticamente todos os órgãos e sistemas do corpo humano podem ser afetados. Os achados do exame físico geralmente são inespecíficos,

embora linfadenomegalia, hepatomegalia ou esplenomegalia esteja frequentemente presente em razão do tropismo da *Brucella* spp. pelo sistema reticuloendotelial. Além disso, linfadenomegalia isolada é rara na brucelose humana. Por causa das manifestações clínicas multiformes, a pedra angular do diagnóstico clínico da brucelose é a obtenção de uma história detalhada e a atenção cuidadosa às informações epidemiológicas. Também deve ser dada atenção especial para determinar se o paciente ingeriu produtos lácteos contaminados ou esteve em contato com animais infectados. Entrevistas detalhadas com os pacientes são cruciais para o diagnóstico de brucelose, especialmente em áreas urbanas e não endêmicas, e também quando viajantes contraem a doença no exterior e adoecem em ambientes não endêmicos.^(3,4)

O padrão ouro para o diagnóstico de brucelose é o isolamento de bactérias a partir de amostras de sangue ou de tecidos. Fazer o diagnóstico de brucelose pode ser bastante desafiador, pois as hemoculturas ou as culturas de fragmento de tecido são positivas em apenas 15-70% dos casos, e também porque a detecção da *Brucella* spp. requer um tempo de incubação prolongado.⁽⁵⁾ As culturas de medula óssea podem aumentar

a sensibilidade em 15-20% em relação à das hemoculturas.⁽⁴⁾ Contudo, em muitos casos, os clínicos têm que utilizar uma ampla gama de exames hematológicos e bioquímicos de rotina, não específicos, juntamente com ensaios *Brucella*-específicos (técnicas sorológicas e moleculares), para chegar ao diagnóstico definitivo.^(6,7) Cada um desses exames têm vantagens e limitações, o que requer cautela na interpretação dos resultados. Os ensaios sorológicos, que se baseiam principalmente na identificação de antígenos de lipopolissacarídeos de *Brucella*, têm alta sensibilidade, mas baixa especificidade (chegando a 64% em alguns relatos), em razão de reatividade cruzada com outras espécies bacterianas.^(4,8) O fato de que os anticorpos podem ser detectáveis durante meses após a terapia complica ainda mais a utilização de ensaios sorológicos para a identificação de recidiva e reinfeção. No entanto, diversos métodos sorológicos podem ser úteis. Um desses métodos é o teste de aglutinação do soro, modalidade sobre a qual há a maior quantidade de dados na literatura. Em cenário clínico apropriado, um aumento de quatro vezes ou mais no título de aglutinação da *Brucella* entre as amostras de soro da fase aguda e de convalescença, obtidas com intervalo ≥ 2 semanas, confirma o diagnóstico de brucelose. Os limiares absolutos para o teste de aglutinação do soro devem ser individualizados: a positividade é definida como título de 1:160-1:320 em regiões endêmicas e como título de 1:80 em regiões não endêmicas.⁽⁹⁾ Outros métodos, como ELISA, teste direto de antiglobulina (Coombs) e teste de imunocaptura, estão disponíveis, mas não parecem superar os problemas acima mencionados.⁽⁹⁾

Outra técnica diagnóstica disponível e utilizada de maneira crescente é o PCR. Não se trata de um método diagnóstico de rotina mas pode ser empregado em qualquer espécime clínico e tem demonstrado excelente sensibilidade e especificidade.^(7,8,10-12) A PCR gênero-específica direcionada ao *bcp31* parece ter maior sensibilidade do que as direcionadas a qualquer outra sequência disponível do gene de *Brucella*.⁽⁷⁾ A sensibilidade e especificidade dos ensaios de PCR ficam ambas entre 90% e 100%.^(8,12) Assim como em outras doenças infecciosas, a PCR está se tornando um excelente método alternativo para o diagnóstico da brucelose quando os métodos convencionais falham ou não estão disponíveis, especialmente quando os aspectos

clínicos e histopatológicos são consistentes com o diagnóstico.^(9,13-15) Um crescente corpo de evidências indica que os ensaios de PCR são métodos precisos para o diagnóstico da brucelose, embora haja a necessidade de padronização antes que se possa recomendar sua utilização generalizada para esse fim.

O objetivo do tratamento da brucelose é a resolução da infecção e a prevenção de complicações, recidivas e sequelas. O tratamento ideal da brucelose não complicada (sem espondilite, neurobrucelose ou endocardite) se baseia em um esquema de 6 semanas de doxiciclina, combinada com estreptomicina por 2-3 semanas ou com rifampicina por 6 semanas.⁽¹⁶⁾ Embora o esquema contendo estreptomicina seja ligeiramente mais eficaz na prevenção da recidiva, a administração parenteral da estreptomicina complica a sua utilização, e, portanto, o esquema doxiciclina-rifampicina é utilizado com mais frequência, devido à sua conveniência.^(17,18) Um esquema de 6 semanas de quinolona e rifampicina é ligeiramente melhor tolerado que um de doxiciclina e rifampicina, e evidências de baixa qualidade não mostraram diferença na eficácia global.⁽¹⁹⁾ Há também algumas evidências de que um esquema de três drogas (envolvendo a adição de sulfametoxazol-trimetoprima a qualquer um dos esquemas de duas drogas mencionados acima, ou a combinação de estreptomicina, rifampicina e doxiciclina) é uma terapia eficaz em casos complicados. A terapia estendida (por pelo menos 12 semanas) e a utilização de esquemas de três drogas devem ser consideradas em pacientes com doença complicada.⁽²⁰⁾

No caso aqui apresentado, o paciente foi tratado com doxiciclina e rifampicina. Após 6 semanas, apresentou resolução completa da fadiga e da linfadenomegalia. O paciente encontra-se em seguimento há dois anos, desde o término do tratamento, sem evidências de recidiva.

Nosso caso ilustra uma apresentação atípica da brucelose, uma das doenças zoonóticas mais comuns no mundo. Também destaca a importância da obtenção de uma história epidemiológica detalhada como uma ferramenta importante para conduzir os clínicos ao diagnóstico correto das doenças granulomatosas infecciosas como a brucelose.

Referências

1. El-Zammar OA, Katzenstein AL. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review.

- Histopathology. 2007;50(3):289-310. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02546.x>
2. Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Vidinic I, Sopova Z, Spasovska K. Human brucellosis in Macedonia - 10 years of clinical experience in endemic region. *Croat Med J.* 2010;51(4):327-36. <http://dx.doi.org/10.3325/cmj.2010.51.327>
 3. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(2):91-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70382-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70382-6)
 4. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):775-86. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70286-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70286-4)
 5. Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan MY. Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *J Infect.* 2000;40(1):59-63. <http://dx.doi.org/10.1053/jinf.1999.0586>
 6. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36 Suppl 1:S12-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.014>
 7. Yu WL, Nielsen K. Review of detection of Brucella spp. by polymerase chain reaction. *Croat Med J.* 2010;51(4):306-13. <http://dx.doi.org/10.3325/cmj.2010.51.306>
 8. Sohrabi M, Mohabati Mobarez A, Khoramabadi N, Hosseini Doust R, Behmanesh M. Efficient Diagnosis and Treatment Follow-up of Human Brucellosis by a Novel Quantitative TaqMan Real-Time PCR assay: a Human Clinical Survey. *J Clin Microbiol.* 2014;52(12):4239-43. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01819-14>
 9. Christopher S, Umopathy BL, Ravikumar KL. Brucellosis: review on the recent trends in pathogenicity and laboratory diagnosis. *J Lab Physicians.* 2010;2(2):55-60. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-2727.72149>
 10. Queipo-Ortu-o MI, Colmenero JD, Mu-oz N, Baeza G, Clavijo E, Morata P. Rapid diagnosis of Brucella epididymo-orchitis by real-time polymerase chain reaction assay in urine samples. *J Urol.* 2006;176(5):2290-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2006.07.052>
 11. Baddour MM, Alkhalifa DH. Evaluation of three polymerase chain reaction techniques for detection of Brucella DNA in peripheral human blood. *Can J Microbiol.* 2008;54(5):352-7. <http://dx.doi.org/10.1139/W08-017>
 12. Sanjuan-Jimenez R, Morata P, Bermúdez P, Bravo MJ, Colmenero JD. Comparative clinical study of different multiplex real time PCR strategies for the simultaneous differential diagnosis between extrapulmonary tuberculosis and focal complications of brucellosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(12):e2593. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002593>
 13. Mitka S, Anetakis C, Souliou E, Diza E, Kansouzidou A. Evaluation of different PCR assays for early detection of acute and relapsing brucellosis in humans in comparison with conventional methods. *J Clin Microbiol.* 2007;45(4):1211-8. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00010-06>
 14. Nimri LF. Diagnosis of recent and relapsed cases of human brucellosis by PCR assay. *BMC Infect Dis.* 2003;3:5. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-3-5>
 15. Morata P, Queipo-Ortu-o MI, Reguera JM, García-Ordo-ez MA, Cárdenas A, Colmenero JD. Development and evaluation of a PCR-enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1):144-8. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.41.1.144-148.2003>
 16. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med.* 2007;4(12):e317. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040317>
 17. Pappas G, Siozopoulou V, Akritidis N, Falagas ME. Doxycycline-rifampicin: physicians' inferior choice in brucellosis or how convenience reigns over science. *J Infect.* 2007;54(5):459-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2006.09.015>
 18. Solís García del Pozo J, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS One.* 2012;7(2):e32090. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032090>
 19. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD007179. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007179.pub2>
 20. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol.* 2007;25(3):188-202. <http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.34758>

Sobre os autores

Letícia Kawano-Dourado

Médica. Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Daniel Antunes Silva Peirera

Médico. Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Alexandre de Melo Kawassaki

Médico. Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Marisa Dolhnikoff

Professora. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Marcos Vinicius da Silva

Médico. Instituto de Infectologia Emilio Ribas, São Paulo (SP) Brasil.

Ronaldo Adib Kairalla

Chefe. Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil; e Professor, Divisão de Pneumologia, Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.