

Brucelose aguda: uma apresentação dramática com choque séptico e trombocitopenia grave

Acute brucellosis: a dramatic presentation with septic shock and severe thrombocytopenia

Maria Carolina Paulino, Rita Mendes, Pedro Póvoa, João Pacheco, Francisco Silva, José Pimenta da Graça

Resumo

A Brucelose é uma zoonose endémica em Portugal, evoluindo como uma doença multissistémica, com um largo espectro de manifestações clínicas, que pode ser causada por várias espécies de *Brucella*, sendo a mais frequente a *B. melitensis*. Alterações hematológicas, incluindo anemia, leucopenia e trombocitopenia, podem ser encontradas durante o curso da doença.

Os autores descrevem o caso de um homem de 53 anos de idade, natural de Cabo Verde, residente em Portugal há 25 anos, que apresentou um quadro febril com evolução para choque séptico, trombocitopenia grave e discrasia hemorrágica. Do estudo concluiu tratar-se de brucelose aguda, com base na identificação microbiológica.

Apesar da gravidade da situação clínica, a pronta instituição de suporte hemodinâmico, transfusional, ventilação invasiva e antibioterapia apropriada levou a desfecho favorável.

O diagnóstico de brucelose pode ser demorado, particularmente se estiverem presentes manifestações pouco frequentes. Este caso demonstra a necessidade de manter um alto grau de suspeição clínica para o correcto diagnóstico de doenças com diversas formas de apresentações, menos familiares para o clínico prático.

Palavras chave: brucelose, trombocitopenia, choque séptico.

Abstract

*Brucellosis is an endemic zoonosis in Portugal, progressing as a multisystemic disease with a broad spectrum of clinical manifestations, that can be caused by several species of *Brucella*, the most common being *B. melitensis*. Hematological abnormalities, including anemia, leukopenia and thrombocytopenia, may be found during the course of the disease.*

The authors describe the case of a 53 year-old man, native of Cape Verde and residing in Portugal for 25 years, with a condition of prolonged fever and had a dramatic evolution, with septic shock, severe thrombocytopenia and hemorrhagic dyscrasia.

The disease was diagnosed as acute brucellosis, and confirmed through blood cultures. Despite the severity of the clinical situation, the prompt institution of hemodynamic support, blood transfusion, invasive ventilation and appropriate antibiotics led to a satisfactory clinical outcome. The diagnosis of brucellosis can be delayed, particularly when only less common manifestations are present. In this case it was our purpose to highlight the importance of maintaining a high degree of suspicion in order to correctly diagnose cases with less familiar clinical presentations.

Key words: brucellosis, thrombocytopenia, septic shock.

INTRODUÇÃO

A Brucelose é uma zoonose endémica em Portugal cuja incidência anual, embora subestimada, tem vindo a decrescer dos 70 casos por milhão de habitantes em 1999 para menos de 14 casos por milhão de habitantes em 2003.¹ Trata-se de uma doença granulomatosa crónica, multissistémica, com um largo espectro de manifestações clínicas, causada por uma bactéria intracelular.

Quatro espécies de *Brucella* podem causar doença no Homem: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* e *B. canis*, sendo que a maioria dos casos é devido à *B. melitensis*.

A transmissão aos Humanos ocorre pelo consumo de produtos lácteos não pasteurizados, pelo contacto directo com animais infectados e seus produtos de concepção ou pela inalação de aerossóis.²

O diagnóstico de brucelose pode ser demorado, particularmente se estiverem presentes manifestações pouco frequentes, sendo necessário um alto índice de suspeição clínica para um diagnóstico precoce. Os sintomas são inespecíficos, destacando-se como mais frequentes: febre, suores nocturnos, anorexia, cefaleias, artralguas e dores lombares.^{3,4,5}

Várias alterações hematológicas já foram relatadas, variando desde alterações benignas até coagulação intravascular disseminada. As alterações mais co-

Serviço de Medicina II, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Unidade de Cuidados Intensivos Médicos, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Recebido para publicação a 03.10.09

Aceite para publicação a 15.05.10

QUADRO I

Evolução dos resultados analíticos ao longo do internamento

	Entrada	6º dia	14º dia
Eritrócitos (x10 ¹² /L)	4,14	3,43	2,88
Hemoglobina (g/dl)	13,6	10,93	9,3
Hematócrito	0,386	31,8	0,266
VGM (fl)	93,2	92,6	92,4
HGM (pg)	32,9	31,8	32,3
Tempo Protrombina / controlo (seg)	15/13,5	15,5/13,5	14,0/13,5
APTT /controlo (seg)	48,1/28,7	43,8/28,7	31,8/28,7
Fibrinogénio (mg/dl)	—	385	336
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	3,5	2,94	5,0
Neutrófilos (%)	77	70,4	61
Linfócitos (%)	22	27,9	33
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	45	18	73
LDH (U/L)	4170	1608	1422
PCR (mg/dl)	25,95	19,3	3,19
Creatinina (mg/dl)	1,40	0,90	0,60
ALT (U/L)	94	89	86
AST (U/L)	282	368	75
Fosfatase alcalina (U/L)	125	207	—
GGT (U/L)	113	213	—

muns são anemia e leucopenia. Também pode ocorrer trombocitopenia em associação com as alterações anteriores ou isoladamente, sendo esta última forma mais rara.^{6,7}

CASO CLÍNICO

Um homem de 53 anos de idade, raça negra, natural de Cabo Verde, residente em Portugal há 25 anos, recorreu ao Serviço de Urgência por vômitos, diarreia, dor abdominal difusa e prostração com dois dias de evolução. Referia desde há um mês febre com acentuação vespertina, calafrios, tosse seca, cefaleias e emagrecimento que não sabia quantificar.

Para além de contacto com gado bovino, na quinta onde trabalhava, não havia dados epidemiológicos relevantes, viagens recentes ao estrangeiro ou factores de risco para imunodeficiência.

Mencionava hábitos tabágicos, alcoólicos e sífilis

latente. Não fazia qualquer tipo de medicação.

À entrada tinha pressão arterial 127/69 mmHg, pulso radial 128 bpm, regular e rítmico e temperatura axilar de 39,4°C. Estava orientado no espaço e no tempo mas com discurso confuso. As mucosas estavam pálidas e tinha sinais de desidratação, não foram detectadas petéquias ou equimoses. Não tinha adenomegalias periféricas. A observação cardio-pulmonar revelou murmúrio vesicular diminuído na metade inferior do hemitórax direito, sem sopros cardíacos ou outros sons anormais. O abdómen era doloroso à palpação, sem defesa e não se detectou hepatoesplenomegalia. O restante exame físico era normal.

Laboratorialmente tinha leucopenia, trombocitopenia, proteína C reactiva (PCR) elevada, aumento das transaminases e lactato desidrogenase (LDH) elevada (*Quadro I*).

O electrocardiograma não apresentava alterações relevantes e o radiograma do tórax revelou discreto infiltrado paracardiaco direito. A TC abdominal revelou hepatomegalia heterogénea, com aspectos que

sugeriam edema peri-portal inespecífico, sem outras alterações relevantes.

O doente ficou internado com a hipótese diagnóstica de sépsis de origem indeterminada; foram efectuadas três hemoculturas e iniciou de imediato antibioterapia empírica com meropenem 1g 8/8h EV.

A situação clínica agravou-se progressivamente e ao 6º dia de internamento ocorreu abruptamente alteração do estado de consciência, deterioração hemodinâmica e insuficiência respiratória, compatíveis com choque séptico.

Foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), onde necessitou de suporte hemodinâmico, transfusional (concentrado eritrocitário, plaquetas e plasma fresco congelado) e ventilação invasiva. Manteve trombocitopenia grave, complicada com epistaxis abundante, sem hemoptises. O radiograma do tórax mostrava infiltrado alvéolo-intersticial, bi-

lateral e difuso.

Na altura da admissão na UCI, foram detectadas duas lesões cutâneas com fundo necrótico localizadas nos membros inferiores. Tais lesões foram interpretadas como possíveis *taches noires* pelo que, colocada a hipótese de rickettsiose, suspendeu meropenem e iniciou doxicilina associada a penicilina. Este último antibiótico foi suspenso após exclusão de endocardite por ecocardiograma transesofágico. De salientar melhoria significava com a nova antibioterapia instituída com apiréxia ao 2º dia e suspensão de aminas vasopressoras ao 4º dia.

Ao 15º dia de internamento as hemoculturas isolaram *Brucella species*, pelo que manteve doxiciclina 100 mg 12/12h e foi associada rifampicina 600 mg/dia.

O estado clínico, analítico e radiológico revelou uma acentuada e progressiva melhoria, com resolução de todos os dados anormais. Não foram isolados outros microorganismos em amostras de urina ou expectoração, os testes serológicos para *Rickettsia conorii* foram negativos, a reacção de Wright foi positiva.

Teve alta do Hospital ao 37º dia após admissão, em remissão clínica e analítica e manteve a antibioterapia durante 6 semanas.

DISCUSSÃO

A brucelose é um importante problema médico e de saúde pública em Portugal. Mesmo em áreas endémicas como a nossa, é rara uma apresentação de brucelose aguda tão dramática, com choque séptico e trombocitopenia grave, como a do caso descrito.

As complicações hematológicas no decurso da brucelose aguda não são raras e usualmente apresentam-se como pancitopenia ligeira⁸. A incidência de trombocitopenia na brucelose varia entre 2,4-33%⁷ embora trombocitopenia grave com discrasia hemorrágica seja rara. A trombocitopenia grave com epistáxis, como no caso em discussão, pode simular uma doença hematológica primária, mas é reversível depois de antibioterapia apropriada, muitas vezes dentro de 2 a 3 semanas.^{9,10}

A etiologia da trombocitopenia permanece obscura, tendo sido propostos vários mecanismos: hiperesplenismo, depressão da medula óssea, coagulação intravascular disseminada (CID), lesão das plaquetas pela bactéria e mediada pelo sistema imune.⁷ Os raros casos de trombocitopenia grave associados a púrpura e hemorragia espontânea, são mais frequentemente atribuídos a causas imunes.⁸

O diagnóstico definitivo de brucelose requer o isolamento da bactéria a partir da cultura de sangue, medula óssea ou de outras amostras de líquidos biológicos ou tecidos. A sensibilidade das hemoculturas depende das práticas laboratoriais individuais, da quantidade de bactéria no sangue e do método utilizado, variando entre 15 a 70%.¹¹ Sendo a *Brucella* uma bactéria de crescimento lento, o resultado das hemoculturas pode não estar disponível durante vários dias a semanas.^{11,12}

O diagnóstico de brucelose aguda pode ser demorado se estiverem presentes choque séptico ou trombocitopenia grave, uma vez que estas manifestações evocam outras entidades nosológicas.

No caso apresentado, as hemoculturas positivas foram determinantes para o diagnóstico e início de terapêutica apropriada.

Dada a possível causa imune para a trombocitopenia, vários autores sugerem o uso de corticóides para o seu tratamento, à semelhança do tratamento para a púrpura trombocitopénica imune. Contudo, deverá ser iniciada, o mais breve possível, antibioterapia eficaz para controlo da infecção. Outros autores defendem corticoterapia apenas nos doentes com alto risco de hemorragia, uma vez que a antibioterapia adequada reverte a trombocitopenia na maioria dos casos,⁷ tal como ocorreu no caso clínico apresentado.

Esta apresentação rara da brucelose é exemplo da multiplicidade de apresentações desta doença, dado que pode envolver praticamente todos os órgãos e sistemas, por vezes de uma maneira dramática, facto que realça a importância de a incluir no diagnóstico diferencial.

Em zonas endémicas é fundamental estar atento a todos os detalhes clínicos e dedicar uma especial atenção aos factores epidemiológicos. Em zonas não endémicas com baixa prevalência da doença, nesta era de turismo internacional, é indispensável manter um alto grau de suspeição para o seu diagnóstico. ■

Bibliografia

1. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Inf disease* 2006;6(2):91-99.
2. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005; 352:2325-2336.
3. Memish ZA, Balkhy HH. Brucellosis and International Travel. *J Travel Med* 2004; 11(1):49-55.
4. Troy SB, Rickman LS, Davis CE. Brucellosis in San Diego: epidemiology and species-related differences in acute clinical presentations. *Medicine (Baltimore)*

2005; 84 (3):174-187.

5. Sauret JM, Vilissova N. Human brucellosis. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15(5):401-406.

6. Crosby E, Llosa L, Miro Quesada M, Carrillo C, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984; 150 (3):419-424.

7. Sevinc A, Buyukberber N, Camci C, Buyukberber S, Karsligil T. Thrombocytopenia in brucellosis: case report and literature review. *J Natl Med Assoc* 2005; 97(2):290-293.

8. Pappas G, Kitsanou M, Christou L, Tsianos E. Immune thrombocytopenia attributed to brucellosis and other mechanisms of *Brucella*-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2004; 75(3):139-141.

9. Sevinc A, Kutlu NO, Kuku I, Ozgen U, Aydogdu I, Soylyu H. Severe epistaxis in brucellosis-induced thrombocytopenia: a report of two cases. *Clin Lab Haematol* 2000; 22(6):373-375.

10. Tsirka A, Markesinis I, Getsi V, Chaloulou S. Severe thrombocytopenic purpura due to brucellosis. *Scand J Infect Dis* 2002; 34 (7) 535-536.

11. Aliskan H. The value of culture and serological methods in the diagnosis of human brucellosis. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42(1):185-195.

12. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25(3):188-202.