

Brucelose com endocardite

Brucella endocarditis

Sérgio Borges*, Ana Costa**, Fernanda Bourbon**, Fernando Reis***

Resumo

A Endocardite a *Brucella* requer um alto índice de suspeição para um adequado diagnóstico e tratamento. Embora rara, atingindo, dependendo das séries, menos de 2% dos doentes com Brucelose, é a complicação mais grave da mesma sendo responsável por mais de 80% da mortalidade. A válvula aórtica é a mais frequentemente envolvida (75%) seguida pela válvula mitral. Apesar do tratamento médico, a cirurgia com substituição valvular é habitualmente necessária. Os autores apresentam um caso clínico de Endocardite a *Brucella* da válvula mitral num doente do sexo masculino, 42 anos, com acidente isquémico transitório e gamapatia monoclonal transitória cujo tratamento foi alcançado com sucesso apenas com terapêutica médica. A propósito do caso são discutidas as doses e a duração do tratamento médico bem como a associação da Endocardite a *Brucella* com a gamapatia monoclonal transitória baseados numa revisão da literatura.

Palavras chave: *Brucella*, Endocardite, Gamapatia monoclonal transitória.

Abstract

Brucella Endocarditis require a high index of suspicion for a proper diagnosis and management. Although rare occurring – depending of the series presented, in less of 2% of patients with Brucellosis – is the most devastating complication being responsible up to 80% of deaths. Normally it is the aortic valve the most commonly affected (75%) followed by mitral valve. Despite medical treatment, cardiac surgery with valve replacement is usually needed. The authors report a case of mitral valve *Brucella Endocarditis* in a 42-year-old man with stroke and transient monoclonal gammopathy sucessully treated only with medical treatment. Is discussed the duration and doses of medical treatment and the *Brucella Endocarditis*-transient monoclonal gammopathy association based in the literature.

Key words: *Brucella*, Endocarditis, Transient monoclonal gammopathy.

Introdução

A Endocardite a *Brucella* ocorre em menos de 2 % dos casos de Brucelose mas é a principal causa de morte relacionada com a doença^{1,2} sendo responsável por 80 % da mortalidade.³⁻⁷ A *Brucella* é o agente responsável por 4% das endocardites.⁸ É um coco-bacilo gram-negativo intracelular.⁴ Quatro espécies são conhecidas como responsáveis da infecção na espécie humana: *Brucella abortus* (gado bovino), *Brucella melitensis* (cabras, ovelhas, camelos), *Brucella suis* (porcos) e a *Brucella canis* (cães).^{4,5} A etiologia mais frequente dos casos da Brucelose humana é da responsabilidade da *Brucella melitensis* a forma mais virulenta da *Brucella*

*spp.*⁴ Existem descrições da doença no tempo de Hipócrates mas o microorganismo só foi isolado em 1887 por um médico do exército Britânico, David Bruce, em 5 baços de doentes mortos pela enfermidade em Malta.⁷ É uma zoonose adquirida na manipulação de animais infectados bem como na ingestão de leite ou derivados contaminados (não pasteurizados).^{4,9} Estão descritos como principais mecanismos de aquisição da infecção a inoculação conjuntival, a respiratória, a cutânea e a digestiva.¹⁰ A incidência de bacteriemia a *Brucella* é maior durante a Primavera e o Verão, sendo menor nos meses de Inverno, atribuindo-se este facto ao maior número de partos de animais nesta altura e às crescentes visitas a áreas rurais com conseqüente consumo de produtos lácteos não pasteurizados.¹¹ O período de incubação é difícil de determinar mas é normalmente de 2 a 10 semanas.⁴ A Brucelose pode apresentar-se de uma forma aguda como um síndrome febril ou ter uma evolução insidiosa com uma grande variedade de sintomas. Também denominada Febre de Malta, febre da Crimeia ou febre ondulante, existe em todo o mundo, especialmente na bacia do Me-

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Director do Serviço de Medicina

Serviço de Medicina do Centro Hospitalar de Torres Vedras

Recebido para publicação a 28.11.05

Aceite para publicação a 20.01.09

diterrâneo, na Península arábica, no subcontinente indiano, em partes do México e da América Central e do Sul. As hemoculturas são irregularmente positivas (17-96% dos doentes)⁹ sobretudo se já foi iniciado tratamento antibiótico.⁴ Na ausência de confirmação bacteriológica, com isolamento do agente, os testes serológicos são usados para permitir um diagnóstico presuntivo.^{11,12} O teste de referência no diagnóstico é o teste de seroaglutinação em tubo – Wright –,^{4,10} que testa a presença do anticorpo anti-o-polissacárido. Títulos de 1:160 ou superiores são diagnósticos,^{4,10} considerando-se nalguns trabalhos valores $\geq 1:320$ como ideais no valor preditivo de diagnóstico.¹² Outros testes existem para confirmação da doença como a reacção de fixação do complemento e o teste de imunofluorescência indirecta. Este último pode auxiliar no diagnóstico quando a reacção de Wright for negativa. Existem alguns autores que o consideram mais sensível sendo contudo a sua positividade mais tardia.¹ No serviço de urgência a utilização do teste de aglutinação rápida com antigénio tamponado – *Rosa de Bengala* – pode ter grande valor diagnóstico, em presença de uma história epidemiológica característica, sobretudo fora dum meio endémico, uma vez que o seu resultado é rápido permitindo o início imediato da terapêutica.

Caso clínico

Sexo masculino, 42 anos, caucasiano, trabalhador numa fábrica de rações para animais e residente no Milharado no Concelho de Torres Vedras. Em Julho de 2001 iniciou queixas de lombalgias, mialgias e febre (39°C de temperatura axilar) de predomínio vespertino, acompanhada de sudorese e calafrios. Negava queixas dos outros órgãos e sistemas. Antecedentes familiares irrelevantes e nos antecedentes pessoais referia contacto esporádico com animais mas negava ingestão de produtos lácteos não pasteurizados nos últimos 6 meses.

Em Outubro de 2001 é referenciado à consulta de Medicina Interna pela persistência das queixas. Ao exame objectivo apresentava-se febril (temperatura axilar=37,5°C) e com hepatosplenomegalia. Laboratorialmente ver *Quadro I*: Evolução laboratorial. Sedimento urinário normal. Teste de aglutinação rápida com antigénio tamponado – *Rosa de Bengala* – positivo. Teste de seroaglutinação em tubo –Wright– positivo 1:320. Marcadores serológicos para VIH1e2 bem como para hepatite A, B, C negativos. A ecografia

QUADRO I Evolução laboratorial

	Outubro 2001	Novembro 2001
Hemoglobina	11.3g/dl	9.7g/dl
VGM	93 μm^3	96 μm^3
CHCM	33.8g/dl	35 g/dl
Leucócitos	4.7X103/mm ³	7.7 X103/mm ³
Neutrófilos	55%	67%
Linfócitos	32%	21%
Plaquetas	215X103/mm ³	
INR	1.1	1.0
AST	60U/L	18 U/L
ALT	108U/L	8 U/L
VS	90mm 1ªhora	80 mm 1ªhora
Proteínas totais		9.5g/dl
IgG (700-1600)		2831 mg/dl
IgA(70-400)		298 mg/dl
IgM(40-230)		286 mg/dl
Albumina		3.1g/l
α 1 Globulina		0.4g/l
α 2 Globulina		1.0g/l
β Globulina		1.2g/l
γ Globulina		3.8g/l

abdominal confirmou a presença de hepatoesplenomegalia. A radiografia da coluna lombosagrada revelou estreitamento do espaço intervertebral L3-L4. A TC da coluna lombosagrada confirmou estreitamento do espaço intervertebral L3-L4 devido a um processo degenerativo, sem exclusão de uma possível condição infecciosa/inflamatória coexistente. A RMN da coluna lombosagrada - processo degenerativo intervertebral L3-L4, sem evidência de processo infeccioso e/ou inflamatório.

Admitindo o diagnóstico de Brucelose iniciou terapêutica com Rifampicina 900 mg/dia e Doxiciclina 200 mg/dia. Apresentou uma excelente resposta inicial, com apirexia ao 5º dia e melhoria progressiva das queixas algicas. No 18º dia de terapêutica surgem vômitos alimentares e reinicia febre pelo que foi in-



Ecocardiograma transtorácico: vegetação na válvula mitral.

FIG. 1



Ecocardiograma transesofágico: vegetação na válvula mitral.

FIG. 2

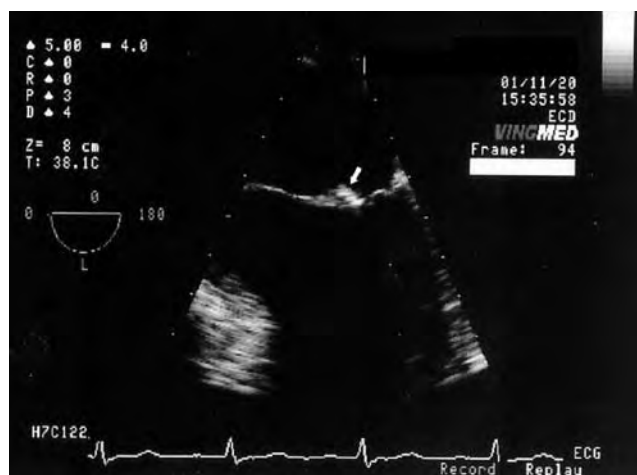
ternado (Novembro de 2001). Ao exame objectivo: temperatura axilar=38,2°C, hepatosplenomegalia, taquicardia 109bat/min, sem sopros audíveis. (Ver *Quadro 1*): Teste de aglutinação rápida com antígeno tamponado – *Rosa de Bengala*- positivo, teste de aglutinação em tubo -Wright- 1:1280, imunofluorescência indirecta para *Brucella* no soro 1:640, hemoculturas e urocultura negativas. Imunoelectroforese sérica e urinária: hipergamaglobulinémia (IgG e IgM). Radiografias do esqueleto sem lesões líticas. Mielograma e biópsia ósea normais. Ecocardiograma Transtorácico (modo M e BD)- (12 Novembro 2001): válvula mitral com vegetação; insuficiência mitral ligeira (Fig. 1). Ecocardiograma transesofágico (modo M e BD)- (20 Novembro 2001): confirmou massa 6x9mm apenas ao folheto anterior da válvula mitral com duas pequenas zonas com cerca de 3mm mais filiformes e com movimento errático na face auricular da válvula, imagem compatível com vegetação mitral; pequeno fluxo de regurgitação mitral (Fig. 2 e 3). Durante o internamento continuou terapêutica com Rifampicina 900mg/dia e Doxiciclina 200mg/dia (num total de 5 semanas) com boa resposta clínica e imagiológica. Surgiu apirexia ao 11º dia. Ecocardiograma transtorácico de controlo (modo M e BD)- (29 Novembro 2001): insuficiência mitral ligeira; sem evidência de vegetação (Fig. 4). Como intercorrência, ao 20º dia de internamento, constatou-se episódio de ptose palpebral esquerda e desvio esquerdo da comissura labial, com duração de cerca de 12 horas. Efectuou TC crânio 48h após

o episódio que era normal bem como o estudo da viscosidade sanguínea (viscosímetro de Couette) que embora no limite superior se encontrava-se dentro do intervalo considerado normal.

Perante a apirexia e a resposta clínico-imagiológica teve alta hospitalar ao 32º dia de internamento com os seguintes diagnósticos: 1. Endocardite a *Brucella* 2. Gamapatia monoclonal 3. Acidente isquémico transitório. Manteve terapêutica com Rifampicina 900mg/dia e Doxiciclina 200mg/dia durante 12 meses. No follow-up, em consulta de Medicina Interna, aos 6 meses, encontrava-se assintomático sem hepatosplenomegalia, com imunofluorescência indirecta no soro para *Brucella* 1:320 e Imunoelectroforese sérica e urinária normais. Aos 12 meses mantinha-se assintomático, teste de aglutinação em tubo – Wright- 1:32, imunofluorescência indirecta no soro para *Brucella* 1:32, ecocardiograma transtorácico (modo M e BD): insuficiência mitral ligeira; sem evidência de qualquer vegetação. Aos 24 meses de follow-up mantinha situação clínica e laboratorial normal. Teve alta da consulta de Medicina Interna com os diagnósticos finais de 1. Endocardite a *Brucella* 2. Gamapatia monoclonal transitória e 3. Acidente isquémico transitório.

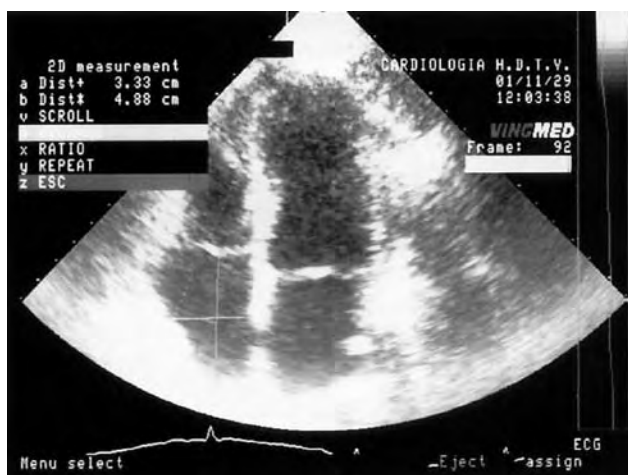
Discussão

O diagnóstico de Endocardite infecciosa tem sido difícil manifestando-se, a patologia, variadas vezes numa forma oculta.¹³ 20-30% dos casos não apresentam factores predisponentes como sejam lesões valvulares



Ecocardiograma transesofágico: vegetação na válvula mitral.

FIG. 3



Ecocardiograma transtorácico: Sem vegetações; insuficiência mitral ligeira.

FIG. 4

prévias.¹³ Os homens são mais frequentemente afetados que as mulheres (1.7:1).¹⁴

Neste caso clínico o diagnóstico de endocardite requereu um alto índice de suspeita baseado na clínica e nos dados laboratoriais. Na presença de recidiva e perante o diagnóstico de endocardite a história epidemiológica é fundamental.^{4,10} No caso apresentado o doente referia o contacto, embora esporádico, com gado. Sendo a febre o sinal e sintoma mais frequente¹⁴ pode apresentar-se duma forma aguda como um síndrome febril ou o seu início ser também insidioso. A febre tem um carácter ondulante embora esta característica não seja patognomónica da patologia.¹⁰ Sendo uma intercorrência infecciosa a objectivação de hepatosplenomegalia e adenomegalias, por activação do sistema reticulo-endotelial, podem surgir assim como os parâmetros laboratoriais indicadores de infecção. Os glóbulos brancos, contudo, estão normalmente normais ou diminuídos.^{3,5} A velocidade de sedimentação, apesar de poder estar elevada, tem contudo baixo valor no diagnóstico.⁵ As manifestações osteoarticulares surgem em 20-60% dos doentes.^{7,15} As queixas focalizadas justificaram a investigação para exclusão de um processo de espondilodiscite e/ou osteomielite.

O diagnóstico foi pela suspeita clínica e pela confirmação laboratorial com particular realce para a positividade da prova de aglutinação rápida com antigénio tamponado – *rosa de Bengala* – e o teste de seroaglutinação em tubo – Wright. A sua utilização na

urgência é importante. Sendo o seu resultado rápido o início de terapêutica pode ser imediato até que a Imunofluorescência indirecta para *Brucella* no soro esteja disponível. O início do tratamento com uma terapêutica dupla é hoje preconizada com Doxiciclina 200mg/dia e Rifampicina 600-900mg/dia ou estreptomomicina^{4,5,12} embora alguns dos autores sugiram a terapêutica tripla.^{9,16}

A terapêutica foi inicialmente cumprida com boa resposta. Com o início de vômitos e o reaparecimento de febre admitiu-se falha da terapêutica, efeitos secundários da mesma, complicações da doença ou eventualmente patologia concomitante. O acidente isquémico transitório e a hipergamaglobulinémia levantaram a questão da possibilidade de doença hematológica com eventual síndrome de hiperviscosidade associado que foram excluídos. Embora com os exames culturais (sangue e urina) negativos e a telerradiografia de tórax normal a persistência de dados clínicos nomeadamente hepatosplenomegalia e laboratoriais como agravamento da anemia e manutenção da velocidade de sedimentação elevada colocaram a hipótese da existência de uma possível complicação com necessidade de investigação.

Sendo a endocardite, a complicação mais temida na Brucelose há que pensar nela. Apesar de em 2/3 dos doentes existir doença valvular prévia, incluindo a presença de próteses valvulares, o restante 1/3 não tem antecedentes relevantes.^{4,17} O aparecimento de um sopro cardíaco de novo ou alterações das carac-

terísticas de um sopro já existente nem sempre se verificam de modo a permitir um diagnóstico atempado. O ecocardiograma transtorácico (modo M e BD) mostrou a existência de vegetação na válvula mitral. Dado que na Endocardite a *Brucella* a válvula aórtica é a mais frequentemente envolvida (75%)⁹ neste caso o envolvimento foi apenas mitral. O ecocardiograma transesofágico permitiu-nos caracterizar melhor a vegetação identificada no ecocardiograma transtorácico e excluir o envolvimento de outras válvulas. No caso apresentado, embora seja relatado que o ecocardiograma transesofágico é mais sensível e específico a detectar vegetações inferiores a 10mm¹³ o diagnóstico foi possível logo no ecocardiograma transtorácico. As vegetações valvulares, que na endocardite a *Brucella* são na sua maioria de apreciáveis dimensões⁴ podem resultar em destruição tissular, eventos embólicos e em imunocomplexos.¹³ A embolização sistémica pode ocorrer em 22-50% dos casos de endocardite⁹ envolvendo o sistema nervoso central em 60-65%.^{13,14}

Durante o internamento as queixas de ptose palpebral e desvio da comissura labial conduziram-nos à investigação de um possível evento embólico cerebral excluído pela imagiologia normal na TC craniana. Embora os síndromes de hiperviscosidade estejam sobretudo relacionados com distúrbios linfoplasmocitários que secretam IgM¹⁸ a viscosidade sanguínea normal permitiu-nos a exclusão do mesmo. Com a clínica e o exame objectivo alterado inferiores a 24 horas, admitiu-se o diagnóstico de acidente isquémico transitório, uma das manifestações vasculares possíveis no SNC.¹⁰ A posterior normalização do doseamento das proteínas e imunoglobulinas, na presença de electroforese proteica e Imunoelectroforese sérica e urinária normais permitiu-nos o diagnóstico de gamapatia monoclonal transitória usualmente descrita como associada a processos inflamatórios/infecciosos¹⁹ Como este caso, associado à endocardite a *Brucella*, existem poucos casos referidos na literatura.^{20,21} A duração do tratamento é incerto⁹ sendo o cirúrgico, ao contrário do caso apresentado, normalmente também necessário.^{4,9,22} Uma vez que a *Brucella* é altamente destrutiva para as válvulas^{4,14} a combinação do tratamento médico e cirúrgico em doentes com compromisso hemodinâmico resulta numa menor mortalidade.^{8,13} A inexistência de insuficiência cardíaca, prótese valvular ou incipiente envolvimento extra-valvular bem como o curto período da doença até o início do tratamento são as características que

actualmente têm os doentes que respondem bem ao tratamento conservador.²³ Deve ter-se em atenção para a suspensão do tratamento antibiótico, os resultados laboratoriais e a clínica do doente que deve estar absolutamente assintomático⁹ o que se confirmou aos 6 e 12 meses de *follow-up*.

Conclusão

O interesse deste caso clínico é baseado em quatro factores distintos: o raro envolvimento das válvulas cardíacas, especialmente a válvula mitral, na Brucelose; a boa evolução, apesar desse envolvimento, apenas com tratamento médico, o facto de não existirem referências recentes na literatura relacionando a Brucelose, e sobretudo a endocardite a *Brucella*, com a gamapatia monoclonal transitória e a intercorrência do acidente isquémico transitório que concomitantemente com a gamapatia monoclonal impôs o diagnóstico diferencial com eventual síndrome de hiperviscosidade. ■

Bibliografia

- Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th Edition, New York: Churchill Livingstone 1995: 2053-2060.
- Barbarie EF, Cockerill FR, Steckelberg JM. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 532-542.
- Leandro J, Roberto H, Antunes M: *Brucella* Endocarditis of the aortic valve. *Eur J Cardio-thoracic surgery* 1998; 13: 95-97.
- Brouqui J, Rault D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clinical Microbiology Reviews* 2001; 14: 177-207.
- Sauret J, Vilisova N. Human Brucellosis. *J Am Board Fam Pract* 2002 ; 15: 401-406.
- Dalrymple-Champneys W. *Brucella* Infections and Undulant fever in man. London: Oxford University Press: 1960.
- Al-Harthi SS. The morbidity and mortality patterns of *Brucella* Endocarditis. *Intern J Cardiol* 1989; 25: 321-324.
- Hadjinikalaou L, Triposkiadis F, Zairis M, Chlapoutakis E, Sinou P. Successful management of *Brucella mellitensis* Endocarditis with combined medical and surgical approach, *Eur J Cardio-thoracic surgery* 2001; 19: 806-810.
- Zisis C et al. *Brucella* Endocarditis: presentation of two cases and literature review. *Hellenic J Cardiol* 2002; 43: 174-177.
- Carnelal J Brucellosis In: Farreras, Rozman. *Medicina Interna*, Ed Doyma; 1995; 13: 2312-2317.
- Young EJ. Serologic diagnosis of human Brucellosis: analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 359-372.
- Memish Z et al. *Brucella* bacteraemia: clinical and laboratory observation in 160 patients. *Journal of Infection* 2000; 20: 59-63.
- Murtagh B et al. Diagnosis and management of bacterial Endocarditis in 2003. *Current opinion in Cardiology* 2003; 18: 106-110.
- Milonakis E, Calderwood S. Infective Endocarditis in adults. *NEJM* 2001; 345 (18):1318-1330.
- Rotes-Querol J. Osteo-articular sites in Brucellosis. *Am Rheum Dis* 1957; 16: 63-68.

16. Rolain JM, Maurin M, Raoult D. Bactericidal effect of antibiotics on Bartonella and Brucella spp.: clinical implications. Journal of Antimicrobial chemotherapy 2000; 46: 811-814.
17. Heon B, Alla F, Selton-Suty C et al. Changing profile of infective Endocarditis: results of a 1-year survey in France. JAMA 2002; 288: 75-78.
18. Isselbacher et al. Harrison's-Principles of internal medicine. Longo D. Plasma cell disorders. International Edition 1994; 280: 1618-1625.
19. Giraldo P, Rubio-Felix D, Delgado P, Giralt M. Transient monoclonal gammopathies: study of 34 cases. Sangre (Barc) 1994; 39(5): 351-355.
20. Vargas V et al. Transitory IgM monoclonal gammopathies associated with Brucellosis and Tuberculosis. Med Clic (Barc) 1981; 77(6): 247-249.
21. Larrain C. Transient monoclonal gammopathies associated with infectious endocarditis. Rev Med Chil 1986; 114(8): 771-776.
22. Delvechio G, Fracasseti O, Lorenzi N. Brucella Endocarditis. Intern J Cardiol 1991; 33: 328-329.
23. Cohen N, Golik A, Alon I, Zaidenstein R, Dishi V, Karpuch J et al. Conservative treatment for Brucella Endocarditis. Clin Cardiol 1997; 20: 291-294.