

# Neurobrucelose: a propósito de dois casos clínicos

Neurobrucellosis – two clinical cases

Ana Ribeiro\*, Conceição Viegas\*, José Ribeiro\*,  
António Ramos\*\*, Siragusa Leal\*\*\*

## Resumo

*A brucelose é uma doença com carácter endémico no nosso país, devido ao controlo ineficaz da infecção nos animais e contaminação dos produtos lácteos. No nosso país a *Brucella melitensis* é responsável pela quase totalidade dos casos descritos. Conhecido o particular meningo-tropismo desta espécie não é de admirar que surjam, em Portugal, casos de focalização do microrganismo no sistema nervoso, particularmente com quadros de meningoencefalite aguda.*

*Os autores pretenderam fazer uma pequena revisão acerca desta doença e dos seus critérios e métodos de diagnóstico, incidindo particularmente nos meios à nossa disposição para a definição de neurobrucelose. A propósito de dois casos clínicos pretenderam mostrar algumas das dificuldades ainda hoje encontradas no diagnóstico dos quadros com atingimento agudo do sistema nervoso.*

*Palavras chave: neurobrucelose, *Brucella melitensis*, meningoencefalite*

## Abstract

*Brucellosis is endemic in Portugal what is still explained by the inefficient control of animal infection and contamination of dairy products. *Brucella melitensis* is the etiologic agent for the majority of the cases described in our country and it is quite significant the number of cases we assist with acute meningoencephalitis.*

*The authors did a summarised revision on Brucellosis, including the clinical criteria, focusing in particular on our procedures and methodology.*

*They made special reference to two clinical cases*

*where it is quite relevant how difficult, still is, nowadays, to make a diagnosis of Brucellosis with acute neurological involvement.*

*Key words: neurobrucellosis, *Brucella melitensis*, meningoencephalitis*

## Introdução

A brucelose é uma zoonose com forte expressão nos países mediterrânicos, ocupando Portugal o 4º lugar na Europa, logo depois da Espanha, Itália e Grécia<sup>1</sup>. No nosso país a doença tem um carácter endémico<sup>2</sup> devido ao controlo ineficaz da infecção nos animais e contaminação dos produtos lácteos, sendo grande a repercussão a nível clínico e sócio-económico<sup>3</sup>. As medidas profiláticas até hoje levadas a cabo têm-se revelado incapazes de sustentar a endemia animal<sup>4</sup>.

A brucelose é causada por várias espécies do género *Brucella* (*abortus*, *melitensis* e *suis*), sendo, entre nós, a *Brucella melitensis* a responsável pela quase totalidade dos casos descritos<sup>1</sup>. Para esta espécie o aparelho digestivo é a via de transmissão mais frequente,<sup>1</sup> embora para determinadas profissões de risco, como pastores ou veterinários, sejam também frequentes as outras vias de transmissão possíveis (cutânea, mucosa e aérea)<sup>1,5,6,7</sup>. A *Brucella* é um microrganismo intracelular facultativo que se multiplica preferencialmente dentro de células sanguíneas polimorfonucleadas, macrófagos tecidulares e células do S.R.E. Como qualquer outra infecção que se dissemina por via sanguínea, e apesar da preferência atrás referida, ela pode localizar-se em qualquer tecido do corpo, como osso, endocárdio, testículo e sistema nervoso<sup>1,5,6,7,8,9</sup>. O diagnóstico da doença deve ser estabelecido, fundamentalmente, por isolamento do agente. Quando os exames culturais são negativos aceitam-se títulos nas reacções de aglutinação (Huddleson/Wright) do soro superiores a 1/160 em contexto clínico e epidemiológico sugestivo<sup>3</sup>.

A neurobrucelose é definida por vários autores como um conjunto de manifestações neurológicas devidas à invasão do sistema nervoso central pela *Brucella*. A focalização do microrganismo no sistema nervoso pode surgir em qualquer fase da doença e ser caracterizada por quadros clínicos diversos, como meningites, encefalites, mielites, neurites ou mistos<sup>1,5,6,7,8,9,15</sup>. Nos países em que a brucelose é endémica, e particularmente quando causada pela *Brucella melitensis* (cujo meningo-tropismo é sobejamente conhecido), o quadro de meningoencefalite aguda é o mais frequente. O grande polimorfismo das manifestações neurológicas e a variabilidade das alterações do líquido são, em parte, responsáveis pela falta de critérios uniformes de diagnóstico e, conseqüentemente, pela variabilidade da incidência de neurobrucelose na literatura – 0,5 a 25%<sup>15</sup>. Autores com critérios mais restritos só incluem na neurobrucelose os casos expressos por um quadro neurológico e alterações do líquido compatíveis, incluindo citoquímica, isolamento do agente e/ou reacções serológicas<sup>15</sup> (Quadro 1). Como o exame cultural do líquido nem sempre é posi-

\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

\*\*\* Director do Serviço de Medicina

Serviço de Medicina do Hospital Distrital de Faro

Recebido para publicação a 25.10.98

### Quadro 1

Neurobrucelose - critérios de diagnóstico
1. Presença de brucelose com disfunção neurológica não explicada por outras doenças e compatível com um dos quadros descritos de neurobrucelose
2. L.C.R. anormal pleiocitose linfocítica e proteinorráquia
3. Líquor com cultura positiva para <i>Brucella</i> ou testes de aglutinação (Huddleson/Wright) com títulos >1/40

tivo e porque os testes serológicos são, por vezes, negativos, há autores que admitem o diagnóstico de neurobrucelose na presença apenas de alterações neurológicas e citoquímicas do líquido<sup>15</sup>. Para outros, a existência de um líquido com parâmetros normais não pode excluir o diagnóstico, se estiver expresso um quadro neurológico compatível<sup>16</sup>. Finalmente existe pelo menos um caso descrito de isolamento da *Brucella* a partir do L.C.R. sem que, curiosamente, o doente tivesse expresso um quadro neurológico ou, sequer, alterações citoquímicas do líquido<sup>15</sup>.

Os autores apresentam 2 casos clínicos a propósito dos quais salientam algumas das dificuldades encontradas em estabelecer o diagnóstico de neurobrucelose.

#### Caso clínico 1

A.M.P., sexo masculino, 47 anos, trabalhador num mato-douro, internado no Serviço de Medicina para esclarecimento etiológico de síndrome febril. O quadro clínico iniciara-se, de modo progressivo, 18 dias antes do internamento, sendo caracterizado por febre (38°-39°C) vespertina, que aliviava com antipiréticos, acompanhada por mialgias generalizadas mas não incapacitantes, sudorese nocturna profusa e cefaleias frontais, tipo moinha, sem irradiação, associadas a fotofobia. Na semana que antecedeu o internamento este último sintoma tornara-se muito incomodativo e, dois dias antes, surgiram náuseas e vômitos incoercíveis. Dos dados epidemiológicos salientava-se o manuseamento diário de carne crua.

Ao exame objectivo salientavam-se períodos de prostração intercalados com outros de agitação, temperatura axilar subfebril, rigidez da nuca e parésia facial de tipo central, à esquerda.

Análiticamente destacava-se, à data da admissão, hemograma normal, V.S. 92 mm na 1ª hora, provas de função renal normais e discreto aumento das transaminases e da gama-G.T. A urina II apresentava proteinúria ligeira (+) e alterações discretas do sedimento urinário (3 GV/campo, 8

GB/campo e 5 células epiteliais/campo).

A telerradiografia do tórax em postero-anterior e perfil não mostrava alterações e o electrocardiograma era normal.

Perante este quadro clínico procedeu-se a colheita de líquido, que saiu gotejante e límpido, tipo cristal de rocha. O exame citoquímico (Quadro 2) apresentava hiperproteínorraquia (84mg/dl), hipoglicorraquia (52mg/dl para uma glicémia de 124mg/dl) e um aumento do número de células (200 células/mm<sup>3</sup>), com predomínio de elementos polimorfonucleados.

Para esclarecimento das várias hipóteses etiológicas mais prováveis de meningoencefalite com evolução subaguda (brucelose/tuberculose/sífilis/doença de Lyme) realizou-se tomografia axial computadorizada craneoencefálica, que foi normal, e foram colhidos produtos biológicos.

Perante uma serologia sugestiva de infecção aguda para a *Brucella* (Quadro 3), iniciou-se terapêutica com rifampicina 900mg/dia e doxiciclina 100mg/dia, bd. Posteriormente tivemos acesso a vários dados laboratoriais sugestivos de neurobrucelose, nomeadamente (Quadro 3): hemoculturas<sup>3</sup> e mielocultura positivas para *Brucella*; provas serológicas do líquido com Rosa de Bengala (+), Wright e imunofluorescência com títulos de 1/20; estudo imunoelectroforético das proteínas do líquido sugestivo de reacção inflamatória crónica sistémica com compromisso neurológico inflamatório do tipo meníngeo.

Outros dados laboratoriais a salientar foram o exame directo e cultural do líquido negativo para *B.K.*, serologias negativas para sífilis, borrélica e H.I.V.1 e 2, urocultura negativa e posterior normalização da urina II. O teste de Mantoux foi negativo.

Com a terapêutica instituída verificou-se uma melhoria progressiva do quadro clínico, com desaparecimento das alterações do exame objectivo em poucos dias e apirexia mantida a partir do 4º dia. A evolução citoquímica do líquido é referida no (Quadro 2). O doente teve alta ao 10º dia de tratamento, completamente assintomático, tendo sido seguido regularmente em consulta externa. Fez terapêutica durante 4 meses, mantendo-se em perfeito estado de saúde desde aí, não havendo qualquer sinal de evolução da doença para a cronicidade.

#### Caso clínico 2

J.C.D., sexo masculino, 30 anos, electricista, internado no Serviço de Medicina para esclarecimento etiológico de síndrome febril.

O quadro clínico iniciara-se, de modo progressivo, cerca de 24 dias antes do internamento, sendo caracterizado por febre essencialmente vespertina, 38°C a 39°C, que cedia parcialmente aos antipiréticos e era acompanhada de arrepios de frio. De referir ainda a presença de mialgias generalizadas não incapacitantes, sudorese nocturna profusa e cefaleias frontais tipo moinha, de moderada intensidade, posteriormente associadas a fotofobia de intensidade progressivamente crescente. O doente recorrera ao médico após alguns dias de doença e fizera, nessa altura, análises

Quadro 2

Neurobrucelose - citoquímica do L.C.R.						
<b>CASO Nº 1</b>		antes tratam.	após 8 dias tratam.			
	glicose (mg/dl)	52	64			
	glicemia (mg/dl)	124	105			
	proteínas(mg/dl)	84	81			
	nº células/tipo	313(PMN)	8(linf.)			
<b>CASO Nº 2</b>		após 8 dias tratam. irregular	tratamento regular			
			8ºd	16ºd	26ºd	37ºd
	glicose (mg/dl)	20	23	24	34	43
	glicemia (mg/dl)	95	90	86	83	85
	proteínas(mg/dl)	249	201	140	159	123
	nº células/tipo	1075(linf.)	986(linf.)	476	313	150

de sangue, das quais se salientava uma serologia positiva para *Brucella* sugestiva de doença aguda (Quadro 3). Face a estes resultados iniciara terapêutica com doxiciclina, 200mg/dia, bd e rifampicina 900mg/dia, que cumprira muito irregularmente. Por agravamento progressivo do quadro, foi referenciado à consulta externa do hospital, tendo posteriormente sido internado.

Dos dados epidemiológicos salientava-se a ingesta frequente de queijo fresco. Ao exame objectivo salientava-se doente com agitação psicomotora, com temperatura subfebril (37,5°C) e rigidez da nuca. Analiticamente salientava-se um hemograma com linfocitose relativa, V.S. normal, provas de função renal e hepática sem alterações e uma urina II com sedimento sem alterações. A telerradiografia do tórax em postero-anterior e perfil não mostrava alterações e o electrocardiograma era normal.

Perante este quadro clínico foi realizada punção lombar. O líquido saiu gotejante, límpido, tipo cristal de rocha, e o estudo citoquímico (Quadro 2) demonstrou hiperproteínoorraquia de 249 mg/dl, hipoglicorraquia marcada (20mg/dl para uma glicémia de 95mg/dl) e pleiocitose de 1075 células/mm<sup>3</sup> com predomínio de linfócitos.

Colocada como primeira hipótese diagnóstica a presença de meningoencefalite aguda brucélica, mas não se podendo excluir, à partida, outras causas de meningite /meningoencefalite crónica, o doente fez uma tomografia axial computadorizada craneoencefálica, que foi normal, prova de Mantoux negativa e colheita de produtos biológicos para

confirmação etiológica. Iniciou-se terapêutica com rifampicina 900mg/dia e doxiciclina 200mg/dia, bd.

Posteriormente tivemos acesso a vários dados laboratoriais que permitiram a confirmação da nossa hipótese inicial (Quadro 3): exame bacteriológico directo e cultural com pesquisa de *B.K.* negativo, provas serológicas no soro sugestivas de infecção aguda a *Brucella*, com valores de Rosa de Bengala positivo, Wright 1/320, Huddleson 1/640, 2-mercaptoetanol 1/80 e imunofluorescência 1/640; serologia negativa para sífilis, doença de Lyme e H.I.V.1 e 2.

O isolamento da *Brucella* não foi conseguido (sangue, líquido ou medula óssea). As provas serológicas para *Brucella* no líquido foram negativas.

A evolução clínica sob terapêutica fez-se com apirexia ao 8º dia e desaparecimento das cefaleias de modo progressivo, entre o 8º e o 12º dia. Uma vez que o diagnóstico de neurobrucelose não foi feito de acordo com os critérios restritos referidos no (Quadro 1), optou-se por fazer punções lombares seriadas, cujos resultados citoquímicos se encontram expressos no (Quadro 2).

O doente teve alta clinicamente assintomático, sendo posteriormente seguido em consulta externa de medicina; fez terapêutica durante 4 meses, optando-se por interrupção da mesma após normalização dos parâmetros do líquido e declínio progressivo das provas serológicas para IgG no soro. Não houve recaída clínica.

## Discussão

O diagnóstico de infecção aguda por *Brucella* deve ser

## Quadro 3

Neurobrucelose - exames complementares	
<b>Isolamento da Brucella</b> sangue/medula óssea	<b>Isolamento da Brucella</b> negativo
<b>Provas serológicas (sangue):</b> Rosa de Bengala (+) Huddleson 1/2000 Wright 1/2560 Imunofluorescência 1/2280	<b>Provas serológicas (sangue):</b> Rosa de Bengala (+) Huddleson 1/2000 Wright 1/20 Imunofluorescência 1/20
<b>Provas serológicas (L.C.R.):</b> Rosa de Bengala (+) Wright 1/20 Imunofluorescência 1/20	<b>Provas serológicas (L.C.R.):</b> negativas

estabelecido, fundamentalmente, por isolamento do agente. Quando os exames culturais são negativos aceitam-se títulos nas reacções de aglutinação (Huddleson/Wright) do soro superiores a 1/160 em contexto clínico e epidemiológico sugestivo<sup>3</sup>. As reacções de aglutinação são positivas em 80 a 90% dos casos, devido ao aumento das IgM e, posteriormente, das IgG<sup>1,3,6,7,11</sup>. No diagnóstico da doença aguda, e para complementação destes testes, existem disponíveis duas outras técnicas, nomeadamente: prova de Rosa de Bengala (prova rápida de aglutinação em placa, não quantitativa); reacção de imunofluorescência (identifica os anticorpos bloqueantes de tipo IgM, IgG e IgA)<sup>12</sup>.

O diagnóstico de neurobrucelose é, como se tentou evidenciar na introdução, bastante mais complicado e sujeito a uma grande variabilidade de opiniões.

No primeiro caso clínico, e segundo os critérios referidos no (Quadro 1), existe presença inequívoca de brucelose aguda por critérios clínicos, serológicos e com isolamento do agente (sangue e medula óssea). A invasão precoce e sintomática do sistema nervoso, apesar de não ser frequente, é bem evidente neste doente pelo quadro de meningoencefalite aguda com atingimento de nervo craniano. Apesar desta evidência clínica o isolamento da Brucella no líquido, que nos daria o diagnóstico inequívoco de neurobrucelose, não foi conseguido. Como este facto é relativamente frequente, atingindo percentagens de 30% segundo alguns autores<sup>15</sup>, existem outros critérios a serem cumpridos, sendo o exame cultural dispensável se se verificarem testes de aglutinação com títulos considerados valorizáveis (critério 3, Quadro 3). No entanto, como se verifica no nosso caso, também estes podem ser negativos ou em títulos que não são, habitualmente, considerados valorizáveis. Existem várias causas possíveis de falsos negativos<sup>10</sup>: quantidade insuficiente de anticorpos,

fenómeno de pró-zona e presença de anticorpos de tipo “bloqueante” e não aglutinante; sabendo que a presença de anticorpos detectáveis no líquido é testemunho duma reacção imunitária intratecal<sup>13</sup> e que esta produção ocorre numa fase mais tardia em relação à produção de anticorpos sistémicos (de acordo com a invasão mais tardia do sistema nervoso), é fácil admitir a possibilidade de haver um período em que os anticorpos não são detectáveis pelos métodos vulgarmente utilizados. Pensamos ter sido o que aconteceu no nosso doente, até porque a presença inequívoca de processo inflamatório meníngeo com produção de Ig foi provado pela electroforese de proteínas cujo resultado está expresso na apresentação do caso. De referir que existe disponível um novo teste diagnóstico com método E.L.I.S.A. que oferece um perfil das várias classes de Ig, havendo estudos indicativos da sua grande acuidade na diferenciação de fase aguda crónica da doença<sup>5,6,14</sup> e no diagnóstico de neurobrucelose<sup>14</sup>. Infelizmente este método ainda não é uma prática corrente nos nossos laboratórios. O diagnóstico de neurobrucelose foi considerado credível, apesar do não cumprimento do critério nº 3 do Quadro 1.

No 2º caso clínico a presença de infecção aguda a Brucella é inequívoca, sendo o envolvimento do sistema nervoso central provável pelo quadro clínico e dados citoquímicos evolutivos do líquido como resposta ao tratamento adequado (critérios 1 e 2 do Quadro 1). É fácil admitir que a introdução precoce de antibióticos promove uma limitação à proliferação da Brucella, tornando o seu isolamento ainda mais difícil. O facto do número de microrganismos ser pequeno e a sua proliferação caracteristicamente intracelular dificulta a produção de anticorpos pelo sistema imune, sendo os títulos mais baixos que o habitual. Assim, neste caso, a produção intratecal de anticorpos terá sido “deca-

pitada” pela introdução de antibióticos, não sendo possível a sua detecção ao 24º dia de evolução da doença. Apesar de não se cumprir o critério nº 3 do Quadro 3, foi considerada a presença de neurobrucelose.

### Conclusão

Em Portugal, onde a brucelose é uma doença endémica e causada pela *Brucella melitensis*, o diagnóstico de menin-

goencefalite aguda brucélica é um problema frequente. Os critérios actualmente existentes não são universais e exprimem a dificuldade ainda hoje evidente no diagnóstico de qualquer dos tipos clínicos de neurobrucelose. Pensamos ser necessária a execução sistemática de outros testes serológicos com maior acuidade no diagnóstico (ELISA, outros).

### Bibliografia

1. Dias MS, Morgadinho A, Passão V, Aguiar T, Pedrosa R. Neurobrucelose - Revisão de 8 casos. *Acta Médica Portuguesa* 1995; 8: 671-676.
2. Botas J et al. Human Brucellosis in Portugal. *Proc. 2 WCFI vol 1 Berlin, 1986.*
3. Doroana M, Ferreira L, Tavares L, Feliciano H, Botas J. Brucelose - Avaliação dos métodos de diagnóstico. *Rev Port Doenças Infecciosas* 1989; 12(1):35-39.
4. Silvestre M, Cardoso S, Rabadão E et al. Brucelose: Perspectiva de intervenção. *Rev Port Doenças Infecciosas* 1990; 13(1):27-32.
5. Sahs AL. Brucellosis (Malta fever; undulant fever). In: Vinken PJ, Bruyn GW eds. *Handbook of Clinical Neurology*, vol 33. Amsterdam: North - Holland 1978: 305-326.
6. Wood MJ, Anderson M. Brucellosis. In: *Neurological Infections*, W. B Saunders Company 1988: 196-204.
7. Kaye D. Brucellosis. In: Wilson JD, Harrison's Principles of Internal Medicine. 13ª Edition. McGraw-Hill Inc 1993: 625-626.
8. Al-Deeb SM, Yagub BA, Sharif HS, Al-Rayeh SM. Neurobrucellosis. In: A A Harris ed. *Handbook of Clinical Neurology*, vol 8 (52): Microbial Disease, Elsevier Science Publishers B. V. 1988:581-601
9. Lulu AR, Araj GF, Khateeb MI, Mustafa MY, Yusuf AR, Fenech FF. Human brucellosis in Kuwait: A prospective study of 400 cases. *Quart J Med* 1988; 249:39-54.
10. Nelson-Jones A. Neurological complications of undulant fever. The clinical picture. *Lancet* 1951; 1:495-498.
11. Pascual J, Combarros O, Polo JM, Berciano J. Localized CNS brucellosis: report of 7 cases. *Acta Neurol Scand* 1988; 78:282-289.
12. Dupont B, Bletry O, Tucac G, Veyssier P, Philippon AM, Godeau P. Neurobrucelloses chroniques avec sérodiagnostic de Wright négatif - 2 observations. *Nouv Presse Med* 1980; 9(37):2721-2724.
13. Morin B, Tournilhac M, Grellet C, Rey M. La neurobrucellose. *Nouv Presse Med* 1980; 9(12):871-875.
14. Shakir RA, Al-Din ASN, Araj GF, Lulu AR, Mousa AR, Saadah MA. Clinical categories of Neurobrucellosis - a report on 19 cases. *Brain* 1987; 110:213-223.
15. Ferreira ML, Bernardo JAL, Botas J, Lobo O. Líquido cefaloraquidiano na brucelose. *Rev Port Doenças Infecciosas* 1989; 12(3):163-168.
16. Pedro Pons A, Foz M et al. Neurobrucellosis - Estudio de 41 casos. *Rev Clin Esp* 1981; 161(1): 49-50.