

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Febre, granulomas e um diagnóstico diferencial fatal

Fever, granulomata and a fatal differential diagnosis

/ S. Balhana¹ / A. Soares¹ / S. Fernandes²
/ R. Tavares³ / C. Noronha⁴ / F. Araújo⁴
/ P. Rodrigues⁵ / J. Araújo⁶

¹ Interno de Formação Específica em Medicina Interna

² Interno de Formação Específica em Infeciologia

³ Assistente Hospitalar de Doenças Infeciosas

⁴ Consultor em Medicina Interna

⁵ Consultor em Infeciologia

⁶ Assistente Graduado Sênior em Medicina Interna

Serviços de Medicina Interna

Serviço de Infeciologia

Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

Correspondência:

Sílvia Balhana

Avenida Carlos Teixeira, número 3, 2674-514

Loures, Portugal

Tel.: +351 219 847 200

Fax: +351 219 847 209

Email: geral@hbeatrizangelo.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

07/08/2019

Artigo aceite para publicação em

01/04/2020

/ Resumo

O diagnóstico diferencial entre patologias com assinatura granulomatosa nem sempre é linear. Apresentamos o caso de um homem de 78 anos com vasculite de Churg-Strauss, sob corticoterapia, que desenvolve uma síndrome febril com três semanas de evolução, sem sintomatologia focalizadora. Após investigação etiológica é detetado, em tomografia computadorizada, presença de padrão miliar pulmonar de novo e prostatite abcedada, cuja anatomia patológica revelou prostatite granulomatosa com atividade de vasculite eosinofílica. Foi extensamente investigado com colheita de lavado broncoalveolar, secreções brônquicas, biópsias, análise de sangue e urina sempre com exame direto, pesquisa de ADN e exames culturais negativos para micobactérias nas múltiplas amostras orgânicas. Após consenso multidisciplinar, estes achados foram enquadrados em possível agudização de vasculite eosinofílica, tendo o doente permanecido assintomático sob incremento de corticoterapia até que, três meses depois, se apresenta com febre, alteração do estado de consciência e sinais meníngeos, culminando num desfecho desfavorável.

Palavras-chave: Síndrome febril indeterminada; Tuberculose; Granulomatose eosinofílica com poliangéite

/ Abstract

The differential diagnosis of pathologies with granulomatous signature is not always linear. We present a case of a 78-year-old man with Churg-Strauss vasculitis, under corticosteroid therapy, who developed a febrile syndrome with three weeks of evolution and no focal symptoms. After investigation, we found a pulmonary miliar pattern and a prostatic abscess, which revealed, by pathological anatomy, to be a granulomatous prostatitis with eosinophilic vasculitis. He was extensively investigated always with negative direct tests, DNA and cultures for mycobacteria in bronchoalveolar lavage, bronchial secretions, biopsies, blood and urine. These findings were integrated in a possible flare of eosinophilic vasculitis and the patient remained asymptomatic with an increase in steroid therapy until, three months later, he presented with fever, altered state of consciousness and meningeal signs, culminating in an unfavorable outcome.

Keywords: *Fever of unknown origin; Tuberculosis; Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*

/ Introdução

A tuberculose disseminada corresponde à infecção por *Mycobacterium tuberculosis* por via hematogênica, podendo provocar lesões múltiplas e em diversos órgãos e por isso cursando com manifestações clínicas variadas. É rara em imunocompetentes, afetando sobretudo doentes com infecção por vírus da imunodeficiência humana, sob terapêutica imunossupressora, idosos, na diabetes mellitus e no alcoolismo⁽¹⁾. É diagnosticada através do isolamento de micobactérias nos tecidos afetados ou pelo achado histopatológico de granulomas, impondo este último o diagnóstico diferencial com outras doenças granulomatosas de etiologia infecciosa (por exemplo a hanseníase/lepra, histoplasmose, sífilis ou doença de Teeny/doença da arranhadela do gato) e não infecciosas (como a sarcoidose, linfomas ou vasculites granulomatosas)⁽²⁾.

A tuberculose disseminada com envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é um diagnóstico ainda mais raro e difícil. Mais comumente surge como meningite subaguda ou crônica com quadro consumptivo arrastado, meningismo e alteração do estado de consciência; mas também pode cursar com encefalite, mielite, lesões ocupando espaço (tuberculomas), oftalmoparesias (sobretudo do VI par) ou envolvimento dos gânglios basais (com movimentos coreiformes, atetose, mioclonias ou ataxia)⁽³⁾. A punção lombar é o método de diagnóstico por excelência, demonstrando pleocitose com predomínio de mononucleares, hiperproteínoorraquia e hipoglicorraquia (< 50% do valor de glicemia). A sensibilidade da pesquisa de bacilos ácido-álcool resistentes por método direto é baixa (em algumas séries < 20%)⁽⁴⁾; a pesquisa de ácido desoxirribonucleico (ADN) por *Polymerase Chain Reaction* (PCR) é também pouco sensível

(~54%) mas muito específica (~98%)⁽⁴⁾; e os exames culturais para *Mycobacterium tuberculosis*, embora permitam o diagnóstico definitivo, têm também sensibilidade abaixo do ideal (25 a 70%)⁽⁴⁾ e são necessárias 6-8 semanas para obter os seus resultados.

/ Caso clínico

Homem de 78 anos, caucasiano, que se apresenta no serviço de urgência por síndrome febril com temperatura axilar entre 38 °C e 39 °C, de predomínio vespertino, com três semanas de evolução e sem sintomatologia focalizadora. Dos antecedentes pessoais, destaque para o diagnóstico de granulomatose eosinofílica com poliangeíte com cerca de cinco anos de evolução, inicialmente manifesta por aparecimento de sinusopatia, rinite, asma, hipereosinofilia periférica e elevação de p-ANCA; e com evolução posterior para agravamento respiratório associado a alterações fibróticas e infiltrados pulmonares difusos em "vidro despolido", vasculite cutânea, poliartrite e polineuropatia sensitivo-motora axonal. À data do início deste quadro, estava estabilizado com corticoterapia em dose de manutenção (prednisolona 10 mg/dia). Tinha também antecedentes conhecidos de hipertensão arterial essencial, diabetes tipo 2, fibrilhação auricular sob hipocoagulação e alergia suspeita a flucloxacilina. Negava dados epidemiológicos relevantes ao caso atual (sem viagens recentes, sem contacto com animais, sem contacto próximo com pessoas doentes, residente em ambiente urbano). Portador de plano nacional de vacinação atualizado.

À observação no serviço de urgência, encontrava-se febril (temperatura timpânica de 39 °C), sem outras alterações de destaque ao exame objetivo e sem evidência de instabilidade hemodinâmica/sépsis.

Dos exames complementares efetuados, destaque para: anemia de carácter inflamatório; elevação de parâmetros de fase aguda como proteína c-reativa de 7,9 mg/dL (VR < 0,6 mg/dL), velocidade de sedimentação de 91 mm/1^ah (VR < 20 mm/1^ah); leucócitos 6060/mm³, 82% de neutrófilos, 12% de linfócitos, 1,3% de eosinófilos; sem lesão renal ou disfunção hepática; o exame sumário de urina não apresentava leucocitúria, hematúria ou evidência de nitritos; a gasimetria não mostrava alterações do equilíbrio ácido-base ou da oxigenação e com lactatos 0,9 mmol/L (VR < 1,3 mmol/L); na radiografia de tórax constata-se reforço reticulo-micronodular bilateral e difuso (Imagem 1); e na tomografia computadorizada de crânio não eram visíveis lesões agudas.

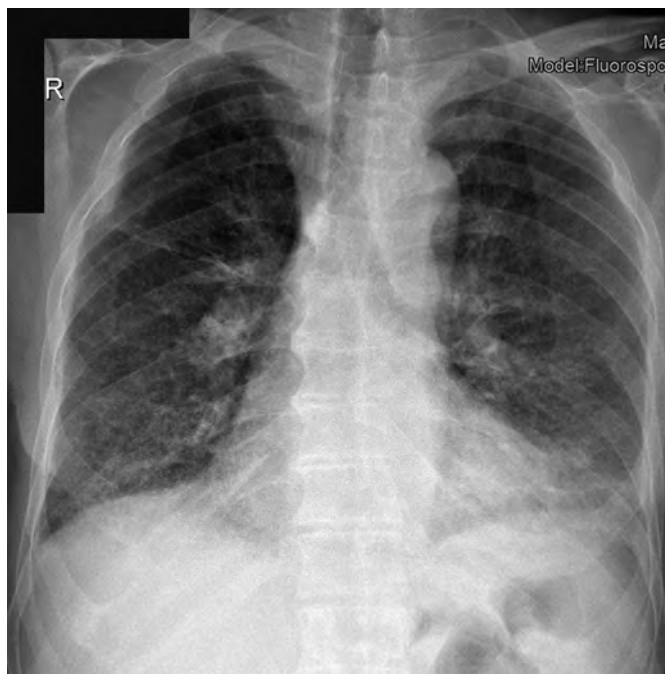


Imagem 1: Radiografia de tórax realizada à admissão no serviço de urgência

Foi admitido em internamento por síndrome febril indeterminada em doente imunodeprimido (por terapêutica corticoide e doença do tecido conjuntivo). Realizou exames culturais, com uroculturas e hemoculturas persistentemente negativas em várias avaliações. O estudo serológico na admissão revelou-se negativo (serologia para VIH e vírus hepatotópicos negativa; VDRL negativa; serologias IgM para citomegalovírus, vírus Epstein Barr, vírus herpes simplex 1 e 2, parvovírus B19, *Brucella* spp, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia rickettsi*, *Listeria monocytogenes* e *Borrelia burgdorferi* negativas). O ecocardiograma transtorácico não visualizou a presença de vegetações valvulares ou endocavitárias.

Dada a inexistência de um foco evidente e persistência da síndrome febril, realizou tomografia toraco-abdomino-pélvica que documentou dois achados:

- Micronodulação pulmonar com distribuição miliar de novo (Imagem 2), levantando suspeição para a presença de tuberculose disseminada. Foi transferido para isolamento de via aérea no serviço de Infeciologia. Realizou prontamente broncofibroscopia, demonstrando alterações inflamatórias dispersas da via aérea; lavado bronco-alveolar com predomínio de células mononucleares; mas com exame direto e pesquisa de ADN para *Mycobacterium tuberculosis* negativos no lavado bronco-alveolar, secreções brônquicas e em biópsia endobrônquica.
- Prostatite abcedada com extensa área necrótica; em doente com análise sumária de urina sem leucocitúria ou nitritúria; o antígeno prostático específico (PSA) apresentava valor normal; não se isolaram microrganismos nas uroculturas, incluindo micobactérias. Desta forma, após avaliação por equipa de Urologia, iniciou ciprofloxacina empírica (que cumpriu por 6 semanas) e foi submetido a ressecção transuretral da próstata. Verificou-se apirexia mantida e descida de parâmetros de fase aguda.



Imagem 2: Micronodularidade pulmonar difusa compatível com padrão miliar

Apesar de não ter sido excluída por completo a hipótese de tuberculose disseminada, por se encontrar ao momento assintomático e não bacilífero, teve alta, referenciado a consulta externa a curto prazo. Foi reavaliado em diversas ocasiões, tendo permanecido estável e persistentemente apirético. Constata-se que os exames culturais para micobactérias (em lavado bronco-alveolar, secreções brônquicas, biópsia endobrônquica, sangue e urina em meio de Löwenstein-Jensen) se revelaram negativos após oito semanas.

Desta forma, é equacionada a hipótese de que o padrão miliar pudesse corresponder a um achado enquadrável na evolução da vasculite de Churg-Strauss, como já descrito em algumas revisões e manuais de doenças respiratórias⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾. A dar mais consistência a esta hipótese, surge o resultado anatomopatológico da peça

prostática, documentando "lesões de prostatite granulomatosa com numerosos granulomas necrosantes com infiltração eosinofílica; bem como lesões de vasculite eosinofílica e de neurite igualmente rica em eosinófilos; aspetos morfológicos enquadráveis em doença de Churg-Strauss" (Imagem 3); sendo que o envolvimento prostático é uma manifestação muito rara desta vasculite mas já documentada em alguns casos clínicos^{(8) (9)}. Face a esta evidência, foi decidido em discussão multidisciplinar aumentar corticoterapia para prednisolona 20 mg/dia, considerando que o quadro clínico se enquadrava em manifestações atípicas do envolvimento vasculítico. O doente foi mantido sob monitorização clínica e imagiológica, tendo permanecido assintomático, apirético e com regressão parcial do padrão milar em exame de imagem de reavaliação.

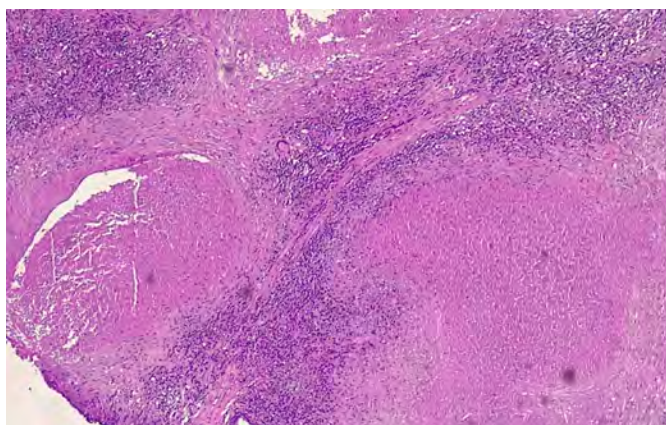


Imagem 3: Biópsia prostática com "lesões de prostatite granulomatosa com numerosos granulomas necrosantes com células gigantes de corpo estranho, infiltração eosinofílica e histiocitária. Há lesões de vasculite eosinofílica e de neurite igualmente rica em eosinófilos"

Cerca de três meses depois, é reinternado por orquiepididimite, com isolamento urinário de *Staphylococcus epidermidis*, tendo iniciado ciprofloxacina dirigida. Neste internamento, sob antibioterapia e mantendo prednisolona 20 mg (como previamente discutido), assiste-se a persistência de febre com temperatura timpânica de ~38-39 °C de predomínio vespertino e deterioração do estado de consciência com instalação subaguda de hemiparesia direita e sinais meníngeos.

Foi realizada punção lombar com saída de líquido claro, cujo exame citoquímico mostrou proteinorraquia aumentada (300mg/dL; VR < 45 mg/dL), apenas oito células com predomínio de mononucleares e sem hipoglicorraquia. Realizou também tomografia de crânio, que demonstrou múltiplas lesões expansivas dispersas com conformação nodular e captação de contraste em anel completo, supra e infratentoriais (Imagem 4), inexistentes na tomografia prévia.

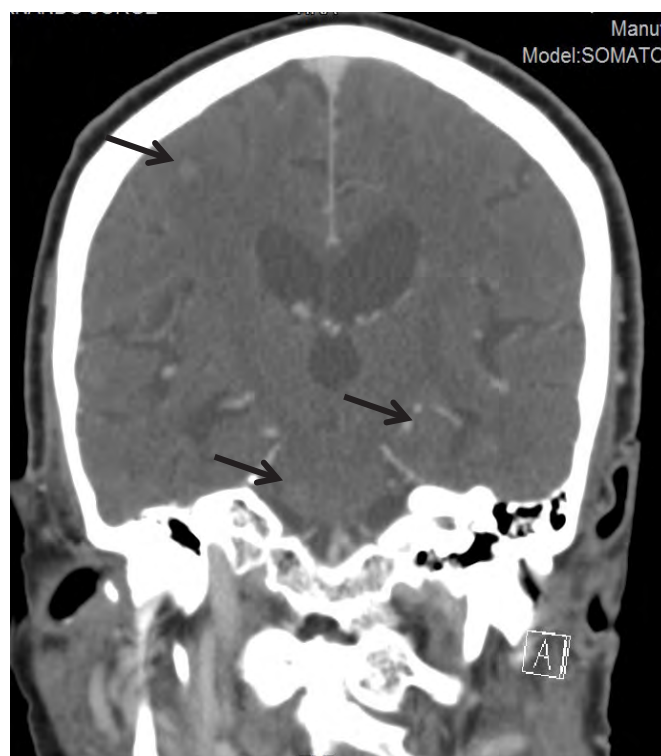


Imagem 4: Tomografia computadorizada, demonstrando múltiplas lesões intra-axiais supra e infratentoriais, infracentimétricas, com conformação nodular (indicadas pelas setas a preto)

Para caracterização destas lesões, realizou ressonância magnética de crânio, revelando múltiplas lesões encefálicas dispersas com contornos regulares e reforço de sinal em anel linear (sugestivas de tuberculomas), reforço leptomeníngeo das cisternas basais e hidrocefalia comunicante, aspetos que na sua globalidade são muito sugestivos de tuberculose do SNC (Imagem 5). Foi prontamente repetida punção lombar (48 horas após a primeira), que demonstrou elevação de proteinorraquia para 1049 mg/dL; hipoglicorraquia de 46 mg/dL (glicemia 130 mg/dL); e 182 leucócitos com predomínio de mononucleares.

Face a estes resultados, impôs-se iniciar de imediato terapêutica antibacilar empírica e ajuste de corticoterapia, assumindo o diagnóstico de tuberculose disseminada com envolvimento do SNC, apesar de todos os exames (diretos, pesquisa de ADN e culturais) em vários produtos orgânicos (incluindo posteriormente no líquido cefalorraquidiano) se terem revelado negativos. O único local onde foi possível visualizar raros bacilos foi na revisão das lâminas prostáticas, coradas sob o método Ziehl-Nielsen, mas mesmo assim com análise de ADN para micobactérias negativa nesta amostra (Imagem 6).

A rápida deterioração do estado de consciência nos primeiros dias de terapêutica antibacilar motivou repetição de tomografia computadorizada de crânio, revelando agravamento de hidrocefalia. O doente foi transferido para centro neurocirúrgico com colocação de derivação ventrículo-peritoneal.

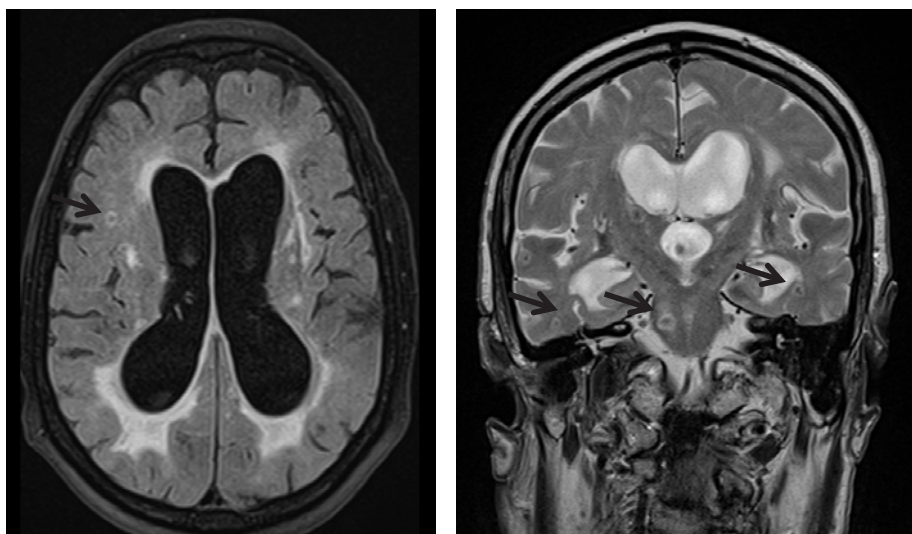


Imagem 5: Ressonância magnética com tuberculomas (indicados pelas setas), reforço leptomeníngeo das cisternas basais e ventriculomegalia

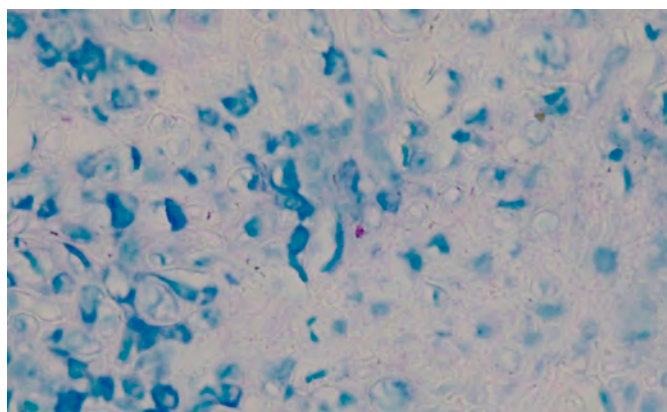


Imagem 6: revisão das lâminas prostáticas, coradas sob o método Ziehl- Neelsen, demonstrando raras formas coradas (bacilos)

Apesar da paulatina melhoria neurológica, verificou-se ao 44.º dia de terapêutica antibacilar o aparecimento de um exantema discreto maculopapular afetando a face e o tronco, que foi observado por Dermatologia, tendo sido assumida como provável reação de hipersensibilidade à terapêutica antibacilar. Face à estabilidade clínica e à evolução favorável deste exantema, a terapêutica foi mantida, e as lesões cutâneas regrediram na sua totalidade em menos de uma semana. Porém, ao 58.º dia de terapêutica antibacilar, constata-se reaparecimento de exantema maculopapular extenso, afetando face, tronco e membros, com zonas de perda de integridade cutânea generalizadas (sem descolamento de mucosas). Assumindo necrólise epidérmica tóxica secundária aos antibacilares, foi tomada a decisão de suspender etambutol e pirazinamida e aumentar a dose de terapêutica corticoide instituída; porém,

verificou-se rápida evolução desfavorável com instalação de choque distributivo e óbito a verificar-se ao 60.º dia de terapêutica antibacilar.

/ Discussão

A Síndrome de Churg-Strauss (também conhecida como granulomatose eosinofílica com poliangeíte) cursa geralmente em três fases: fase prodrômica, com manifestações de atopia; fase eosinofílica, com infiltração tecidual intensa por eosinófilos em vários órgãos como os pulmões; e a fase vasculítica, com afeção de vários sistemas, particularmente o cutâneo-mucoso e o sistema nervoso⁽¹⁰⁾. Este diagnóstico num doente com agudizações prévias decorrentes de vasculite impôs-se como importante no raciocínio diferencial aquando do surgimento de febre e envolvimento tecidual granulomatoso, apesar da constante suspeição clínica de tuberculose.

O rastreio de tuberculose latente está já bem definido em várias circunstâncias (como em pessoas com contacto próximo com doentes com tuberculose infecciosa ou em doentes imunodeprimidos pelo vírus da imunodeficiência humana); no entanto, o rastreio sistemático em doentes que vão iniciar imunossupressão só agora começa a ser aplicado em algumas populações (previamente ao tratamento com fármacos biológicos inibidores do TNF-alfa; aquando do uso de corticoides sistémicos ≥ 15 mg/dia por mais do que um mês; ou aquando do uso de fármacos imunossupressores como azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, entre outros)⁽¹¹⁾. O rastreio da tuberculose latente não foi realizado no presente caso descrito. Se positivo, poderia ter motivado, pelo menos, a terapêutica para tuberculose latente.

Aquando da suspeita de infeção, os exames culturais continuam a ser o método preferencial no diagnóstico de tuberculose,

seguindo-se a pesquisa de ADN para micobactérias^{(12) (13)}.

Infelizmente, no caso apresentado, a negatividade destes exames em múltiplos produtos orgânicos, atrasou o diagnóstico. Em reflexão, a terapêutica com quinolonas (antibacilares de 2.^a linha) previamente à colheita de algumas das amostras orgânicas poderá ter inquinado a pesquisa de ADN e os exames culturais obtidos.

É necessário lembrar que, na suspeita de tuberculose disseminada, nomeadamente com atingimento do sistema nervoso central, o prognóstico depende amplamente do tempo decorrido até ao início da terapêutica antibacilar. Nestas situações é lícito iniciar terapêutica antibacilar baseada na suspeição clínica, mesmo não tendo confirmação micobacteriológica⁽¹⁴⁾. Porém, a necessidade de isolamento de agente para dar consistência ao diagnóstico de tuberculose continua a ser de importância fulcral, quer para

determinar o espectro de sensibilidade das micobactérias, quer porque a decisão de iniciar terapêutica antibacilar prolongada pode comportar efeitos adversos.

A existência de reações de hipersensibilidade aos antibacilares é frequente, sendo responsável por 15,1% das toxidermias graves a fármacos⁽¹⁵⁾, sobretudo associadas ao uso de estreptomicina, etambutol e pirazinamida. Estas reações são mais prevalentes entre a segunda e a quarta semanas de terapêutica, embora sejam descritas reações mais tardias com grande morbimortalidade associada. O desfecho desfavorável do presente caso clínico, em contexto de um efeito adverso dos antibacilares, levanta a reflexão quanto às situações em que a sua utilização empírica é lícita.

/ Referencias

1. Paull AE, Reilly MA, Stanley PA. Disseminated tuberculosis: still a diagnostic challenge. *MJA*. 1999; 170:482-5.
2. James DG. A clinicopathological classification of granulomatous disorders. *Postgraduate Medical Journal*. 2000; 76:457-465.
3. Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgraduate Medical Journal*. 1999; 75:133-140.
4. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21(2):243-61.
5. Izquierdo-Domínguez A.; Cordero Castillo A.; Alobid I.; Mullol J. Churg-Strauss Syndrome or Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Sinusitis*. 2016; 1:24-43.
6. Silva I, Müller C, Fujimoto N, Johkoh K, Ajzen T, Churg S, et al. Churg-Strauss syndrome: high resolution CT and pathologic findings. *Journal of thoracic imaging*. 2005; 20: 74-80.
7. Maher T, Geddes D. Churg-Strauss syndrome. *Oxford Desk Reference of Respiratory Medicine*. Editors: Maskell N, Millar A. Publisher: Oxford University Press. Pages: 446-447.
8. Kiyokawa H, Koyama M, Kato H. Churg-Strauss syndrome presenting with eosinophilic prostatitis. *Int J Urol*. 2006; 13(6):838-40.
9. Raza A, Ong EK, Palmer T, Bramwell SP. Churg-Strauss syndrome and eosinophilic prostatitis. *BJU Int*. 2003; 92 Suppl 3:e24-e25.
10. André R, Cottin V, Saraux JL, Blaison G, Bienvenu B, Cathebras P, et al. Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2017; 16(9):963.
11. Duarte R, Villar M, Carvalho A. Tratamento da tuberculose de infecção latente. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2010; Vol XVI(5):809-814.
12. Riello FN, Brígido RT, Araújo S, Moreira TA, Goulart LR, Goulart IM. Diagnosis of mycobacterial infections based on acid-fast bacilli test and bacterial growth time and implications on treatment and disease outcome. *BMC Infectious Diseases*. 2016; 16:142.
13. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(2):243-261.
14. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection*. 2009; Volume 59, Issue 3, 167-187.
15. Souad B, Houda EI, Soulaymani A, Abderazzak K, Mokhtari A, Benkirane R, et al. Serious drug toxidermia: a retrospective study. *BioTechnology: An Indian Journal*. 2016;12:187-192.