

# NEUROBRUCELOSE

## Revisão de 8 casos

MARGARIDA SILVA DIAS, ARMANDO MORGANHO, VITORINA PASSÃO,  
TERESA AGUIAR, RUI PEDROSA

Serviço de Neurologia do Hospital Santo António dos Capuchos (HSAC. Lisboa)

### RESUMO

A brucelose é uma doença endémica em Portugal, tendo-se registado um aumento da incidência em 1994. A neurobrucelose (NB), embora surja em apenas 5 a 10% dos casos de infecção crónica, tem formas de apresentação heterogéneas colocando dificuldades de diagnóstico diferencial. Através da revisão dos processos clínicos de quatro anos de internamento no Serviço de Neurologia do Hospital de ST. António dos Capuchos os autores analisam o quadro clínico, exames complementares, terapêutica, evolução o diagnóstico diferencial de oito doentes com neurobrucelose.

### SUMMARY

#### Neurobrudellosis

Brucellosis is an endemic disease in Portugal. There was an increase in incidence in 1994. Neurobrucellosis (NB), although only occurring in 5 to 10% of cases of cases of chronic infection, has heterogeneous forms of presentation which makes differential diagnosis difficult. By reviewing four years of in-patient clinical files in the neurology Ward of St. António dos Capuchos Hospital, the authors study the clinical features, complementary tests, therapy and evolution of differential diagnosis of eight patients with neurobrucellosis.

### INTRODUÇÃO

A brucelose (febre de Malta, febre do Mediterrâneo ou febre ondulante) é uma entidade clínica de forte expressão nos países Mediterrânicos, assumindo mesmo um carácter endémico em Portugal<sup>1-3</sup>. O nosso País ocupa o quarto lugar na Europa, logo depois da Espanha, Itália e Grécia. A evolução da prevalência em Portugal aponta para um discreto aumento da endemia: em 1991 foram comunicados 1047 casos de brucelose à Direção Geral de Cuidados de Saúde Primários, em 1992 1164 casos e em 1993 foram comunicados 1202 casos<sup>4</sup>.

A brucelose é uma doença infecciosa causada por algumas espécies do género *brucella*. Das seis espécies de brucela - *abortus*, *mellitensis*, *suis*, *canis*, *neotomae* e *ovis* - apenas as três primeiras provocam doença no homem<sup>5,6</sup>. Em Portugal a brucelose é a zoonose mais frequente, sendo provocada na quase totalidade dos casos pela *brucella mellitensis*<sup>1-3,5</sup>.

As bactérias infectam animais domésticos e são transmitidas ao homem através dos seus excreta ou produtos

infectados, por via cutânea, mucosa, digestiva (a mais frequente no caso da brucela *mellitensis*) e aérea (6). Excepcional no lactente, a sua frequência vai aumentando com a idade sendo condicionada pela ocupação profissional no adulto<sup>5</sup>.

O espectro da doença inclui infeções sub-clínicas, formas agudas e formas crónicas<sup>5,6</sup>.

As situações crónicas são formas particulares da evolução clínica da doença resultantes do seu carácter disseminado e da localização, sob a forma de granuloma, nos órgãos do sistema retículo-endotelial<sup>6</sup>. Consideram-se crónicas as formas em que a duração da doença é superior a um ano<sup>6</sup>. Os sintomas de brucelose crónica podem constituir a primeira manifestação de doença, não sendo possível identificar o processo agudo. A infecção do sistema nervoso (neurobrucelose-NB) ocorre em 5 a 10% dos casos crónicos<sup>7</sup>.

A apresentação clínica da NB é variada e pode simular outras doenças neurológicas, comportando-se nomeadamente como a sífilis<sup>7,8</sup>.

A NB pode apresentar-se sob a forma de meningite aguda, sub-aguda ou crónica, meningoencefalite, menin-

gomielite, lesão meningovascular, desmielinização do sistema nervoso central, neuropatias periféricas ou espondilite brucélica com mielopatia ou radiculopatia<sup>7-11</sup>.

Os autores apresentam oito casos de NB, diagnosticados no Serviço de Neurologia do Hospital de Stº António dos Capuchos de 1990 a 1994, tendo como objectivo a análise do quadro clínico (apresentação e evolução) e a importância do diagnóstico diferencial, assim como a discussão dos exames complementares e terapêutica.

## MÉTODOS E DOENTES

Através da revisão de processos clínicos de internamento foram considerados oito doentes com o diagnóstico de NB segundo os seguintes critérios: presença de disfunção neurológica não explicável por outra doença do sistema nervoso e compatível com o quadro clínico de NB, presença de pleiocitose linfocítica e aumento das proteínas no líquido cefalo raquidiano (LCR), serologia positiva para brucella no sangue e LCR e resposta clínica e laboratorial satisfatória à terapêutica específica<sup>7-11</sup>. Deste estudo foram excluídos quatro doentes por insuficiência de dados nos processos clínicos.

Todos os doentes foram submetidos a exames de avaliação geral, estudo citoquímico do LCR e efectuaram reacções serológicas para brucella no sangue e LCR (Wright, rosa de bengala, imunofluorescência indirecta e teste de

Coombs). Foram ainda realizados outros exames complementares (imagiológicos, neurofisiológicos, culturais, bioquímicos e serológicos) no sentido de excluir outra patologia neurológica ou confirmar lesão do sistema nervoso central e/ou periférico.

Apenas num caso foi realizada hemocultura em meio de Castaneda.

Todos os doentes foram reavaliados seis meses após o diagnóstico.

## RESULTADOS

Os resultados (idade, sexo, diagnóstico clínico, exames complementares, terapêutica e evolução) são apresentados nos *quadros 1 e 2*.

Dos oito doentes, três eram do sexo feminino e cinco do sexo masculino; a idade média foi de 49,5 anos (20-68 anos). Em metade dos casos (casos 1, 3, 7 e 8) havia história de contacto com gado e/ou de ingestão de lactícios não pasteurizados. Dois doentes eram residentes no distrito de Portalegre, três no de Santarém, dois no de Lisboa e um no distrito de Setúbal.

Na altura do diagnóstico, dois doentes (caso 1 e 2) tinham compromisso marcado do estado geral (febre, sudorese, astenia e emagrecimento).

Em seis casos (casos 1, 3, 4, 6, 7 e 8) havia referência a brucelose diagnosticada e tratada previamente, não tendo

*Quadro 1* – Neurobrucelose: aspectos clínicos e terapêuticos de oito casos.

	Sexo	Idade	Quadro clínico	Terapêutica	Evolução (6 meses)
CASO 1	F	68	meningoradiculite+espondilodiscite	TC RIF COT	Assintomático
CASO 2	F	37	meningoencefalite+lesão pares craneanos	TC COT Corticóides	Assintomático
CASO 3	M	20	mielomeningoradiculite	RIF EST TC	Paraparésia e compromisso de esfíncteres
CASO 4	M	27	meningomielite	RIF EST TC	Paraparésia e compromisso de esfíncteres
CASO 5	M	44	meningomielite	TC RIF	Paraparésia
CASO 6	M	66	espondilodiscite+radiculite	RIF TC COT	Assintomático
CASO 7	M	41	mielomeningoradiculite	RIF COT	Paraparésia e compromisso de esfíncteres
CASO 8	F	53	papilite bilateral	TC RIF	Assintomático

F- feminino, M- masculino, TC-tetraciclina, RIF-rifampicina, COT-cotrimoxazol, EST-estreptomocina

Quadro 2— Neurobrucelose: aspectos laboratoriais de oito casos.

	Sangue Serologia	Serologia	Células mm <sup>3</sup>	L.C.R. Proteínas mg/dl	Glicose mg/dl
CASO 1 (meningoradiculite + espondilodiscite)	1/160	1/20	52 (Linf*)	650	25
CASO 2 (meningoencefalite + lesão pares craneanos)	1/320	1/160	360 (Linf*)	420	33
CASO 3 (mielomeningoradiculite)	1/320	1/80	32 (Linf*)	120	23
CASO 4 (meningomielite)	1/320	1/40	60 (Linf*)	320	20
CASO 5 (meningomielite)	1/80	1/40	20 (Linf*)	124	25
CASO 6 (espondilodiscite + radiculite)	1/160	1/160	4 (Linf*)	64	66
CASO 7 (mielomeningoradiculite)	1/80	1/20	8 (Linf*)	54	50
CASO 8 (papilite bilateral)	1/640		0,8	48	57

(Linf\*: predomínio de linfocitos)

sido possível especificar o tempo de duração da doença e a terapêutica efectuada. Nestes casos, a infecção aguda por brucela ocorreu, em média, 14,1 meses antes do aparecimento das manifestações neurológicas.

A duração média do quadro neurológico antes do diagnóstico e tratamento foi de dez meses.

A NB apresentou-se sob a forma de meningoradiculite (caso 1), meningoencefalite com lesão de múltiplos pares craneanos (caso 2), mielomeningoradiculite (casos 3 e 7), meningomielite (casos 4 e 5), poliradiculite dos membros inferiores (caso 6) e papilite bilateral (caso 8).

Nos casos de envolvimento medular (casos 3, 4, 5 e 7), o quadro clínico manifestou-se por paraparésia espástica com grave compromisso da marcha e esfíncteriano.

Os casos 2 e 8 colocaram importantes problemas de diagnóstico diferencial, com meningite tuberculosa e com esclerose múltipla, respectivamente: a meningoencefalite manifestou-se por cefaleias, sinais piramidais à esquerda, ataxia cerebelosa e lesão dos VI e VII pares craneanos direitos, de instalação aguda e agravamento rapidamente progressivo e a papilite bilateral surgiu com alterações da acuidade visual, edema da papila bilateral e alterações da sensibilidade no hemicorpo esquerdo.

Os dois casos com envolvimento radicular (casos 1 e 6) manifestaram-se sobretudo por dores intensas com trajecto radicular.

Laboratorialmente, seis doentes (casos 1, 2, 3, 4, 5 e 7) apresentavam pleiocitose linfocitária no estudo citoquímico do LCR. Nestes seis doentes encontramos, também, glicorráquia baixa. Todos os casos apresentavam hiperproteínorráquia.

Todos os doentes tinham serologia positiva para brucela no sangue e LCR (excepto um doente em que a serologia no LCR foi negativa - caso 8). Os resultados apresentados no quadro 2 são de imunofluorescência indirecta.

A cultura de sangue em meio apropriado foi negativa no caso 6.

Os exames de imagem efectuados não revelavam alterações, à excepção do caso 8 em que a imagem por ressonância magnética nuclear encefálica mostrou lesão desmielinizante (de predomínio occipital bilateral), do caso 6 em que a ressonância magnética nuclear medular mostrou discite L4/L5 e do caso 1 que apresentava além de discite lombar, imagem sugestiva de neurinoma dorsal. O electromiograma confirmou a lesão radicular em quatro doentes (casos 1, 3, 6, e 7).

Do total, quatro doentes (casos 1, 3, 4 e 6) efectuaram terapêutica com três fármacos - dois com tetraciclina (TC), rifampicina (RIF) e cotrimoxazol (COT) e dois com TC, RIF e estreptomicina (EST); quatro (casos 2, 5, 7 e 8) fizeram terapêutica com dois fármacos - dois com TC e RIF, um com COT e RIF e um com TC e COT. Esta

terapêutica foi efectuada durante quatro meses a um ano.

A doente do caso 2 fez ainda terapêutica com corticóides.

A evolução foi favorável em quatro doentes (casos 1, 2, 6 e 8), que na reavaliação aos seis meses estavam assintomáticos. Os restantes, com quadro clínico de meningomielite (casos 4 e 5) e de mielomeningoradiculite (casos 3 e 7), melhoraram durante e após a terapêutica, no entanto apresentavam, ao fim de seis meses, paraparesia espástica (marcha possível sem apoio) e compromisso esfíncteriano.

## DISCUSSÃO

Na nossa amostra, a idade média é um pouco superior à de outras séries publicadas<sup>5,12</sup>.

A ausência de história de exposição a productos lácteos não pasteurizados ou contacto com animais rurais, em metade dos casos, pode sugerir, tal como referido por Bahemuka<sup>8</sup>, a possibilidade de fontes de contágio pouco comuns.

Um achado interessante consistiu no elevado número de doentes com diagnóstico e tratamento prévios para brucelose. Este dado sugere que as formas crónicas da infecção, como a NB, possam surgir no decurso ou após terapêutica inadequada. Os baixos títulos serológicos encontrados poderão ser igualmente justificados por terapêuticas previamente instituídas<sup>1</sup>.

Relativamente à expressão clínica da NB, o quadro mais frequentemente encontrado foi a meningomielite. No *quadro 3* compara-se a frequência do quadro clínico da nossa série com outras<sup>9-11</sup>. Nos países onde a NB é

muito frequente, o quadro clínico mais comum é o de meningoencefalite sendo a meningomielite referida em apenas 4% dos casos por Al-Deeb. Nos quadros de meningomielite, a lesão medular é em geral devida ao efeito directo da brucela na medula espinhal, sendo a lesão vascular outro mecanismo possível<sup>11</sup>.

A localização simultânea do microorganismo na coluna vertebral e no sistema nervoso é frequentemente referida na literatura, sendo a primeira considerada uma situação predisponente ao aparecimento da segunda<sup>1,11</sup>. O compromisso das estruturas nervosas pode resultar de compressão mecânica pelo processo inflamatório, de invasão pelo microorganismo e/ou libertação de toxinas<sup>11</sup>. Pensamos ser este último mecanismo o responsável pela clínica nos dois casos. No caso 1 encontrou-se incidentalmente um neurinoma de localização dorsal, responsável por sinais de compressão medular, que desapareceram após a exérese do tumor.

No caso de meningoencefalite foi considerado o diagnóstico diferencial com meningite tuberculosa, apesar da ausência de hidrocefalia (frequente na tuberculose do sistema nervoso). A presença de um quadro clínico e laboratorial compatível com ambas as situações e de um agravamento rápido, levaram à instituição de terapêutica para as duas entidades, em associação com corticoterapia, o que conduziu a uma melhoria clínica evidente.

No caso da papilite bilateral o quadro clínico e imagiológico foi inicialmente interpretado como esclerose múltipla, mas as alterações encontradas no sangue (apesar da serologia para brucela ter sido negativa no LCR) e a resposta à terapêutica dirigida para a NB foram, neste caso, a favor deste último diagnóstico. Nesta doente não foram

*Quadro 3*—Quadro comparativo da % de lesão neurológica no contexto de NB

	Série presente (1995) 8 casos nº(%)	Bashir (1985) 6 casos nº(%)	Shakir (1987) 19 casos nº(%)	Al Deeb (1988) 78 casos nº(%)
Meningomielite	2 (25%)	2 (33,3%)	4 (21%)	3 (4%)
Mielomeningoradiculite	2 (25%)	—	—	—
Meningoencefalite	1 (12,5%)	—	8 (42,1%)	31 (40%)
Meningovascular	—	—	—	5 (6%)
Nervo periférico	—	—	—	15 (19%)
Poliradiculite	—	2 (33,3%)	6 (31,6%) *	—
Desmielinização do SNC**	—	—	—	7 (9%)
Papilite	1 (12,5%) ***	—	—	4 (5%)
Espondilite com mielopatia ou radiculopatia	2 (25%)	—	—	13 (17%)
Meningite	—	1 (16,7%)	—	—
Encefalite	—	1 (16,7%)	1 (5,3%)	—

\* nº referente a poliradiculopatia + lesão do nervo periférico; \*\*sistema nervoso central; \*\*\*associado a desmielinização do SNC

detectadas bandas oligoclonais no LCR, facto que pode ocorrer em doentes com NB e desmielinização cerebral confirmada imagiológicamente<sup>7,11,13</sup>. Alterações compatíveis com desmielinização cerebral em associação com a infecção por brucela são referidas por vários autores<sup>7,8,11,13</sup>. Sugere-se que, em locais onde a brucelose é endémica, o diagnóstico de esclerose múltipla não seja afirmado antes de excluída cuidadosamente a NB, dada a semelhança clínica, imunológica e imagiológica<sup>10,11</sup>.

O diagnóstico definitivo de NB exige o isolamento da brucela no LCR, o que só é possível em cerca de 30% dos casos. A probabilidade de se obter este isolamento é inversamente proporcional à duração da doença<sup>11</sup>.

As alterações do exame citoquímico do LCR podem ser discretas, apenas com ligeira linfocitose. Outras alterações podem ser encontradas: elevado teor de proteínas, aumento marcado dos linfócitos (100 a 1000 /mm<sup>3</sup>) e hipoglicorráquia<sup>7,10,11</sup>. Este último aspecto é importante, sobretudo nos casos de meningoencefalite, pois o quadro clínico e laboratorial pode confundir-se com outras infecções do sistema nervoso central, nomeadamente a tuberculose<sup>7,11</sup>.

Os testes de aglutinação em tubo (reação de Wright) e de aglutinação rápida em placa (reação de Hudlesson), que detectam simultaneamente IgM e IgG são métodos de detecção importantes de infecção brucélica na população, mas apresentam falsos positivos e negativos<sup>5,6,11</sup>. A resposta serológica inicial consiste num aumento de IgM, cujos níveis diminuem progressivamente com a evolução da doença e ao mesmo tempo que sobem os níveis de IgG. No entanto, níveis significativamente elevados de IgM persistem por vários anos enquanto os níveis de IgG diminuem rapidamente após o tratamento. Assim, os anticorpos IgG são considerados marcadores de infecção activa<sup>11,13</sup>. O tratamento do soro pelo 2-mercaptoheptanol destrói as IgM, permitindo analisar apenas as IgG<sup>11</sup>. Outros testes bastante específicos utilizados, são a fixação do complemento, imunofluorescência indirecta (por nós utilizado) e a pesquisa de anticorpos bloqueantes. O método de Elisa é mais sensível e permite a distinção da IgG e IgM<sup>10,11,13</sup>.

A necessidade de recorrer á utilização de dois fármacos no tratamento de todas as formas de brucelose é hoje em dia uma noção amplamente aceite<sup>1,8,9,11-13</sup>. As TC penetram mal na barreira hemato-encefálica quando as meninges não estão inflamadas - mas a doxiciclina (DOX) como é mais lipossolúvel, penetra melhor -, assim como os aminoglicosídeos (AG) cuja penetração também é pobre, mas melhora com a inflamação meníngea. Os fármacos que melhor atravessam a barreira são o COT e a RIF (11). A associação de RIF com DOX é uma opção lógica. Com efeito, a boa penetração intracelular da RIF, a actuação sinérgica destes dois antibióticos e ainda a acção da DOX impedindo o aparecimento de resistências à RIF, fazem deste esquema uma escolha eficaz<sup>1,9,11</sup>. Além disso, é habitualmente bem tolerado e de cómoda administração<sup>1,11</sup>. Este foi, efectivamente, o esquema mais usado nos nossos doentes (6 em 8 casos). Em quatro casos foi acrescentado um terceiro fármaco - o COT ou a EST.

Em relação ao tempo de tratamento, este não deve ser inferior a três meses (havendo mesmo autores que preco-

nizam seis meses como Mousa ou Bashir) ou até o LCR voltar ao normal. Em geral, as células normalizam primeiro, enquanto as proteínas se podem manter elevadas por longos períodos<sup>1,11</sup>.

Os corticóides estão indicados como medida anti-edematosos na presença de encefalite. Não devem ser administrados de forma crónica, uma vez que a sua utilização não impede a recorrência<sup>11</sup>.

A terapêutica cirúrgica está indicada em situações de osteomielite vertebral com compressão medular, aracnoidite localizada e na presença de hipertensão intracraniana<sup>11</sup>. Nenhum dos nossos doentes necessitou de tratamento cirúrgico relacionado com a NB.

Na nossa série, os doentes com lesão medular foram os que apresentaram evolução mais desfavorável, com sequelas neurológicas. Estes foram também os doentes cujo quadro neurológico, antes do tratamento, teve maior duração (média de 18,5 meses). Nos doentes com evolução favorável - assintomáticos ao fim de seis meses - a duração do quadro neurológico, antes da terapêutica, foi muito inferior (média de 3 meses).

Não encontramos relação entre os doentes com evolução desfavorável e resultados do exame citoquímico ou terapêutica efectuada.

Deste modo, os doentes com prognóstico desfavorável foram os que apresentavam lesão medular e que simultaneamente tiveram uma maior duração do quadro neurológico, tal como referido por outros autores<sup>1,8,11</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. LOPES C, OLIVEIRA J, MALCATA L, POMBO V, SARAIVA DA CUNHA, CORTE-REAL R, MELIÇO SILVESTRE A: Espondilite Brucélica. Quatro anos de experiência. Acta Médica Portuguesa 1992; 5: 419-423
2. VASCONCELOS A L, SEABRA J: Brucelose; a propósito de dois casos clínicos. Rev. Port. Doenças Infecciosas 1993; 16 (2): 141-44
3. CABRITA M, SANTOS C, AMARO G S et al: Brucelose humana - caustica do Serviço de Medicina do Hospital Distrital de Santarém 1986-92. Rev. Port. Doenças Infecciosas 1994; 17 (3): 139-146
4. Direção Serviços de Informação de Saúde - Doenças de Declaração obrigatória 1991-1993 - Lisboa. Direção Geral dos Cuidados de Saúde Primários
5. BERTRAND A: Brucellose. In: Encyclopedie Medico-Chirurgicale: Paris. Maladies Infectieuses. 5. 1981; 8038 A10
6. KAYE D: Brucellosis. In: Wilson J D, Harrison's Principles of Internal Medicine. 13<sup>a</sup> Edition. McGraw-Hill Inc, 1993: 625-626
7. AL-DEEB S M, YAQUB B A, SHARIF H S, PHADKE J G: Neurobrucellosis: clinical characteristics, diagnosis and outcome. Neurology 1989; 39: 498-501
8. BAHMUKA M, SHEMENA R A, PANAYIOTOPOULOS, AL-ASKA A K, OBEID T, DAIF A K: Neurological syndromes of brucellosis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1988; 51: 1017-1021
9. BASHIR R, AL-KAWI M Z, HARDER E J, JINKINS J: Nervous System brucellosis: diagnosis and treatment. Neurology 1985; 35: 1576-1581
10. SHAKIR R; AL-DIN A S N, ARAJ G F, LULU A R, MOUSA A R, SAADAH: Clinical categories of neurobrucellosis. A report of 19 cases. Brain 1987; 110: 213-223
11. AL-DEEB S M, YAQUB B A, SHARIF H S, AL-RAJEH S M: Neurobrucellosis. Handbook of Clinical Neurology, vol. 8 (52): Microbial Disease. A A Harris editor. Elsevier Science Publishers B V 1988.
12. MOUSA A M, BAHAR R H, ARAJ G F, KOSHY T S, MUHTASEB; AL-MUDALLAL D S, MARAFIE A A: Neurological complications of brucella spondylitis. Acta Neurol Scand 1990; 81: 16-23
13. LULU A R, ARAJ G F, KHATEEB M I, MUSTAFA M Y, YUSUF A R, FENECH F F: Human Brucellosis in Kuwait: A prospective study of 400 cases. Quarterly Journal of Medicine 1988; New Series 66. 249, 39-54