

# GRANULOMAS HEPÁTICOS

## Num Doente Febril

Joana CAPELO, Adelino CARRAGOSO

### RESUMO

O Síndrome Febril Indeterminado representa um desafio diagnóstico. Quando a sua etiologia permanece obscura apesar de um exaustivo estudo não invasivo, pode ser necessário recorrer a procedimentos invasivos tais como a biopsia hepática.

Apresentamos o caso de um doente com Síndrome Febril Indeterminado que apresentava hepatomegalia dolorosa e aumento das transaminases no qual uma biopsia hepática mostrou a presença de granulomas epitelióides, cuja etiologia foi esclarecida com a serologia positiva para *Coxiella burnetii*.

### SUMMARY

#### HEPATIC GRANULOMAS IN A FEVERISH PATIENT

Fever of unknown origin is a diagnostic challenge. When the diagnosis remains elusive despite extensive non-invasive diagnostic studies, it can be necessary to conduct more invasive procedures, such as liver biopsy.

We report a male with fever of unknown origin who had tender enlarged liver and raised liver enzymes whose hepatic biopsy disclosed epithelioid granulomas, with the etiological diagnosis made by the positivity of *Coxiella burnetii* serology.

J.C., A.C.: Serviço de Medicina Interna 1. Hospital de São Teotónio. Viseu

© 2010 CELOM

## INTRODUÇÃO

A febre representa muitas vezes uma doença auto-limitada, sendo a maioria das situações facilmente diagnosticada apenas com uma história clínica e um exame objectivo cuidados com o contributo de meios complementares de diagnóstico simples<sup>1</sup>. Quando a febre não resolve espontaneamente no período esperado para as doenças febris auto-limitadas, poderá haver necessidade de conduzir uma investigação etiológica mais exaustiva, nomeadamente com recurso a meios complementares de diagnóstico invasivos<sup>1</sup>. Petersdorf e Beeson introduziram em 1961 o conceito de Síndrome Febril Indeterminado (SFI) para os casos em que a febre (temperatura  $\geq 38,3^\circ\text{C}$  em várias ocasiões) se prolonga por mais de três semanas na ausência de outros sintomas ou sinais orientadores e o seu diagnóstico etiológico se mantém por esclarecer apesar de um estudo exaustivo após pelo menos uma semana de internamento<sup>1,2</sup>. Em 1991, Durack e Street alargaram o conceito, permitindo incluir casos em que o estudo inicial não seja esclarecedor, quer após três consultas em ambulatório, quer após três dias de internamento<sup>2,3</sup>.

As doenças granulomatosas hepáticas são uma das causas possíveis de SFI<sup>2,4,5</sup>, apresentando uma grande diversidade de etiologias, cujo diagnóstico só é habitualmente possível integrando os dados clínico-laboratoriais<sup>2,6</sup>. A febre Q aguda pode ser causa de SFI e cursa frequentemente com envolvimento hepático, cuja tradução histopatológica mais característica é a presença de granulomas hepáticos<sup>7,8</sup>.

## CASO CLÍNICO

Um homem de 35 anos de idade, raça caucasiana, solteiro, ladrilhador foi admitido no nosso hospital por febre prolongada. Duas semanas antes, iniciara queixas de calafrios, febre (temperatura axilar até  $39,5^\circ\text{C}$ ), mialgias generalizadas, cefaleias frontais intensas, anorexia e astenia. Automedicou-se com ácido acetilsalicílico. Por manter queixas, recorreu ao Serviço de Urgência do nosso hospital. O doente negava outras queixas à revisão por órgãos e sistemas.

O doente negava antecedentes patológicos. Não fazia medicações habituais. Era fumador ocasional de haxixe. Negava uso de drogas intravenosas e comportamento sexual de risco. Negava viagens ao estrangeiro, referindo contacto com gatos e negando contacto com outros animais (domésticos ou selvagens). Residia em casa em meio urbano com boas condições de higiene e habitabilidade. Os antecedentes familiares eram irrelevantes, não havendo contactos doentes ou com sintomas semelhantes.

O doente estava consciente, orientado e colaborante. Estava febril ( $39^\circ\text{C}$ ), taquicárdico (120 ppm) e normotenso (TA 130/70 mmHg). Não apresentava lesões cutâneas. Não se palpavam adenomegalias. À observação da cavidade oral observaram-se múltiplas cáries dentárias. O exame ORL era normal. O exame oftalmoscópico não mostrou alterações. O exame cardíaco era normal, estando nomeadamente ausentes sopros cardíacos. Exames mamário, torácico e respiratório normais. Ao exame abdominal, palpava-se o fígado cerca de 6 cm abaixo do rebordo costal, com uma superfície lisa, referindo o doente dor; não eram evidentes outras alterações. Os exames músculo-esquelético e neurológico eram normais, estando ausentes sinais de irritação meníngea.

Analiticamente, apresentava leucograma normal, série eritrocitária sem alterações, trombocitopenia  $98,7 \times 10^9/\text{L}$ , aumento das transaminases (ALT = 107 U/L, AST = 133 U/L), fosfatase alcalina, gama-glutamilttransferase e bilirrubinas normais, albumina normal, Proteína C reactiva de 15,1 mg/dl, Velocidade de Sedimentação Eritrocitária de 35 mm na primeira hora. A radiografia do tórax era normal. A ecografia abdominal só mostrou uma hepatomegalia homogénea.

Uma série de três hemoculturas e a urocultura foram negativas. As serologias da febre tifóide, hepatites A e C, VIH 1 e 2, sífilis e leishmaniose foram negativas. As serologias de hepatite B, vírus de Epstein-Barr, citomegalovírus e toxoplasmose eram compatíveis com estado imune. Foi pedida serologia da *Coxiella burnetii* e restantes rickettsioses, que seguiram para Laboratório de referência nacional. A intradermorreação à tuberculina foi negativa. O proteinograma electroforético e o doseamento de imunoglobulinas séricas foram normais.

Nos primeiros dias do internamento, o doente passou a referir agravamento franco das cefaleias, mantendo ausência de sinais de irritação meníngea. A TAC cerebral foi normal. Procedeu-se a punção lombar, com saída de líquido límpido, tendo sido normais os estudos químico e citológico e a cultura foi negativa.

O doente manteve febre durante a primeira semana de internamento, não se identificando alterações aos exames físicos minuciosos feitos repetidamente. Fez-se uma ortopantomografia, que confirmou as diversas cáries dentárias identificadas ao exame objectivo, não se evidenciando abscessos apicais. Os ecocardiogramas transtorácico e transesofágico não mostraram imagens de vegetações do endocárdio. A TAC tóraco-abdomino-pélvica só evidenciou a hepatomegalia de estrutura homogénea. As serologias das doenças auto-imunes (anticorpos antinucleares, anti-mitocondriais, anti-músculo liso e anti-LKM) foram negativas.

Perante a negatividade destes exames não invasivos e por o doente apresentar aumento das transaminases e

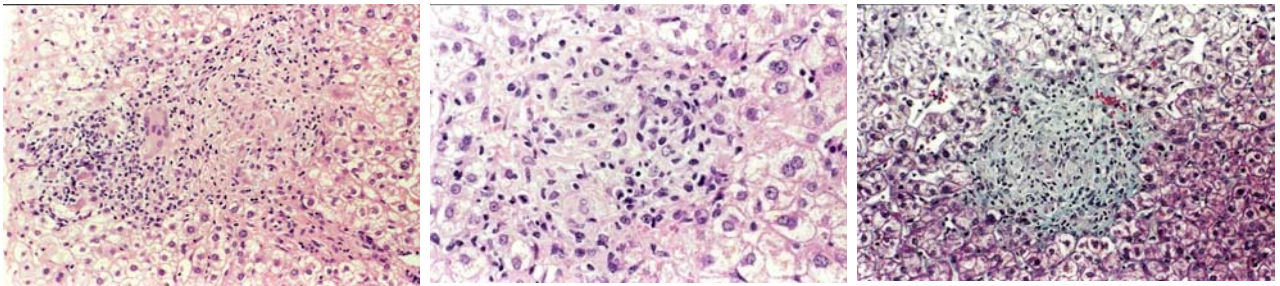


Fig. 1 – Histopatologia hepática mostrando a presença de granuloma epitelióide não caseificado com células gigantes de Langhans. A – Hematoxilina & Eosina (ampliação de 250x); B – Hematoxilina & Eosina (ampliação de 500x); C – Tricrómio de Masson (ampliação de 500x).

hepatomegalia, procedeu-se, ao 14.º dia de internamento, a biópsia hepática percutânea.

Iniciou-se antibioterapia empírica com doxiciclina 100 mg oral a cada 12 horas. O doente ficou apirético cinco dias depois. Teve alta ao 21.º dia com resolução sintomática completa, orientado para seguimento em ambulatório com prescrição de doxiciclina para concluir três semanas de tratamento.

Após a alta clínica, chegou o relatório da histopatologia hepática, que mostrou a presença de granulomas não necrotizantes dispersos pelo parênquima hepático (Figura 1). Chegou posteriormente a serologia da *Coxiella burnetii* por imunofluorescência indirecta (IFA) com anticorpos anti-fase II positivos (IgG = 1/640, IgM = 1/160).

O doente foi reavaliado em consulta um mês após a alta. Manteve-se sempre apirético e houve normalização das transaminases e da contagem plaquetária e resolução da hepatomegalia.

## DISCUSSÃO

A maioria dos casos de SFI corresponde a apresentações pouco frequentes de doenças comuns<sup>1</sup>, podendo agrupar-se as etiologias nas seguintes categorias principais: infecções, neoplasias, collagenoses, diversos e sem diagnóstico<sup>1,2</sup>. As infecções são as causas mais frequentes, podendo representar cerca de 1/3 dos casos de SFI<sup>1-3,9</sup>. Tendo em conta os avanços médicos, a emergência da infecção ao VIH e o aumento do número de doentes com neutropenia, actualmente faz-se a sua categorização em quatro variantes: clássico, nosocomial, no doente neutropénico, associado ao VIH<sup>2</sup>. Uma vez que cada grupo apresenta características e vulnerabilidades próprias, determinando um diagnóstico diferencial único, a abordagem diagnóstica é diferente<sup>2,4</sup>.

Os granulomas hepáticos representam uma forma de resposta inflamatória a uma grande miríade de estímulos nódicos<sup>2,5</sup>, consistindo em agregados focais de macrófagos modificados (células epitelióides), que ocasionalmente

se fundem formando células gigantes multinucleadas<sup>5</sup>. São relativamente frequentes, encontrando-se em 2-15% das biópsias hepáticas efectuadas por qualquer razão<sup>5,6,10</sup>. Dada a grande diversidade de etiologias, raramente o anatomopatologista pode indicar uma etiologia provável, a não ser que identifique características histológicas distintivas (necrose caseosa e bacilos ácido-álcool resistentes na tuberculose, ovos na schistosomíase, granulomas envolvendo canais biliares lesados no caso da cirrose biliar primária)<sup>5</sup>. Mesmo após uma investigação clínica, serológica, imunológica, microbiológica e radiológica exaustivas, não se consegue fazer um diagnóstico etiológico num número significativo de casos (até 36% dos doentes, em diversas séries), passando a designar-se como granulomas hepáticos idiopáticos<sup>5,6,10</sup>.

A febre Q é uma antroponose de distribuição mundial causada por *Coxiella burnetii*, bactéria intracelular obrigatória<sup>7,8</sup>. É mantida num ciclo que envolve carraças e vertebrados, sendo os seus principais reservatórios na natureza carraças, aves e quase todos os mamíferos domésticos e selvagens<sup>7,8</sup>. O Homem adquire a doença sobretudo pela inalação de aerossóis infectados de mamíferos ungulados domésticos (bovinos, ovinos e caprinos) ou por via oral (através do consumo de leite ou seus derivados); também pode ser transmitida por aerossóis de gatos, cães e coelhos<sup>7,8</sup>. Assim, surge sobretudo em meio rural, ocorrendo também em funcionários de matadouros, veterinários e trabalhadores de laboratórios de microbiologia<sup>7</sup>. Porque o agente apresenta no seu complexo ciclo de vida uma fase esporiforme que resiste durante muito tempo à dissecação, disseminando-se facilmente com o vento, podem surgir casos em locais afastados do foco infeccioso, estando descritos casos isolados e surtos em meio urbano<sup>8</sup>.

A apresentação clínica da febre Q aguda é muito pleomórfica e não específica, sendo habitualmente uma doença febril (tipo gripal) aguda auto-limitada com envolvimento pulmonar e hepático variável<sup>7,8</sup>. Mais raramente, pode cursar com envolvimento neurológico, gastrointes-

tinal, genital, cardíaco, hematológico, cutâneo, renal e outros<sup>8</sup>. Pode progredir para doença crónica, mais frequentemente em doentes com prótese valvulares, valvulopatias, próteses vasculares ou articulares, na gravidez ou nos imunodeprimidos<sup>7</sup>. A forma crónica pode ocorrer um mês ou até anos após a doença aguda, ou até nem haver reconhecimento de história de doença aguda prévia, apresentando-se sobretudo na forma de endocardite<sup>8</sup>. A doença crónica é particularmente resistente à antibioterapia, necessitando de associação de antibióticos por períodos prolongados<sup>7</sup>.

Em 65-85% dos doentes com Febre Q aguda há aumento das enzimas hepáticas (habitualmente de 2 a 10 vezes o valor normal)<sup>8,11,12</sup> e hepatomegalia em 51%<sup>8</sup>, mais raramente cursando com icterícia<sup>7</sup>. O padrão histológico hepático mais frequentemente encontrado é o de doença granulomatosa, sendo frequente e característica, embora não específica, a presença de granulomas constituídos por um anel de fibrina e um vacúolo central (granuloma em «donut»)<sup>7,8</sup>.

O diagnóstico de febre Q pode ser feito por meios directos (cultura, amplificação de DNA bacteriano, etc) ou indirectos (detecção de anticorpos produzidos na sequência da infecção), sendo estes últimos os utilizados habitualmente na clínica<sup>7,8</sup>. A imunofluorescência indirecta (IFA) é o método de referência para o diagnóstico serológico<sup>7,8</sup>. O diagnóstico serológico de febre Q aguda faz-se pela elevação dos anticorpos IgM e IgG anti-fase II: pela seroconversão, pelo aumento de pelo menos quatro vezes o título inicial de IgG (em duas determinações afastadas de duas a quatro semanas) ou por títulos isolados IgM  $\geq 1/50$  e IgG  $\geq 1/200$  (H). O diagnóstico serológico de febre Q crónica faz-se pela presença de um título de anticorpos anti-fase I IgG superior ou igual a  $1/800$ <sup>7,8</sup>.

O tratamento antibiótico da febre Q aguda recomendada é a doxiciclina 100 mg duas vezes por dia no adulto durante duas a três semanas<sup>7</sup>. Em doentes intolerantes, a doxiciclina poderá ser substituída por uma quinolona (ofloxacina 200 mg três vezes por dia ou pefloxacina 400 mg duas vezes por dia)<sup>7</sup>. Estes antibióticos estão contraindicados na grávida e em crianças com menos de oito anos de idade, situações em que se recomenda o uso do co-trimoxazole<sup>7</sup>.

O tratamento da Febre Q crónica exige uma combinação de antibióticos bactericidas, sendo o regime de eleição a associação de doxiciclina 100 mg duas vezes por dia com hidroxicloroquina 200 mg três vezes por dia por um período de tempo de pelo menos 18 meses, com necessidade de vigilância oftalmológica trimestral (pela deposição retiniana de hidroxicloroquina)<sup>7</sup>. Nos doentes que apresentem contra-indicação à utilização de hidroxicloroquina,

esta poderá ser substituída por ofloxacina 200 mg três vezes por dia; esta associação deverá ser mantida por pelo menos três anos<sup>7</sup>.

O doente que apresentamos foi admitido por febre sem etiologia aparente com duas semanas de evolução. A TAC serologia diagnóstica de febre Q aguda. O doente residia em meio urbano, podendo a infecção ter sido veiculada por aerossóis do gato com que contactava, uma vez que não contactava com mamíferos ungulados nem tinha uma actividade profissional de risco para esta infecção.

## CONCLUSÃO

O caso que descrevemos vem mostrar que a febre Q deve ser sempre lembrada na investigação de febre adquirida na comunidade, mesmo em doentes sem contacto evidente com reservatório do agente, em particular quando apresentam elevação das transaminases. Deve ainda ser considerada na lista das etiologias a serem investigadas na presença de granulomas hepáticos.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. ARNOW PM, FLAHERTY JP: Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350:575-580
2. KNOCKAERT DC, VANDERSCHUEREN S, BLOCKMANS D: Fever of unknown origin: 40 years on. *J Intl Med* 2003;253:263-75
3. DAVIES GR, FINCH RG: Fever of unknown origin. *Clin Med* 2001;1:177-9
4. ROTH AR, BASELLO GM: Approach to the Adult Patient with Fever of Unknown Origin. *Am Family Physician* 2003;68:2223-8
5. MILLS PR, RUSSELL RI: Diagnosis of hepatic granulomas: a review. *J Royal Society Med* 1983;76:393-7
6. DOURACKIS SP, SARAMADOU R, ALEXOPOULOU A et al: Hepatic granulomas: a 6-year experience in a single center in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:101-4
7. SANTOS AS, BACELLAR F, FRANÇA A: Febre Q: revisão de conceitos. *Medicina Interna* 2007;14:90-9
8. PARKER NR, BARRALET JH, BELL AM: Q fever. *Lancet* 2006;367:679-688
9. IIKUNI Y, OKADA J, KONDO H, KASHIWAZAKI S: Current Fever of Unknown Origin 1982-1992. *Intl Medicine* 1994;33:67-73
10. GAYA DR, THORNBURN D, OIEN KA, MORRIS AJ, STANLEY AJ: Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. *J Clin Pathol* 2003;56:850-3
11. REIMER LG: Q Fever. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:193-8
12. FOURNIER PE, MARRIE TJ, RAOULT D: Diagnosis of Q Fever. *J Clin Microbiol* 1998;36:1823-34