

Acometimento pulmonar e articular secundário à síndrome de Lemierre: relato de caso e revisão de literatura

Pulmonary and joint involvement secondary to Lemierre syndrome: case report and literature review

Gabriel Angelo Garute Zenatti¹, Olavo Kyosen Nakamura², Aline Carla Rosa², Peterson Fasolo Bilhar², Carlos Henrique Castro Machado²

RESUMO

A síndrome de Lemierre caracteriza-se por uma rara entidade que gera tromboflebite da veia jugular interna e embolismo séptico em história de infecção recente da orofaringe, além de sinais radiológicos e isolamento de patógenos anaeróbicos, principalmente *Fusobacterium necrophorum*. Relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 13 anos de idade, com histórico de carcinoma de nasofaringe associado ao vírus Epstein-Barr (estadiamento T4N2M0), submetida a procedimentos cirúrgicos e quimiorradioterapia. Iniciou com queixa de mialgia intensa, diplopia, lesões infectadas em membros e choque séptico. Por meio de exames de ultrassonografia cervical com Doppler colorido e tomografia computadorizada de pescoço com contraste endovenoso, foram identificados trombos intraluminais na veia jugular interna, além de trombos sépticos pulmonares, por meio da tomografia computadorizada de tórax. Posteriormente, ainda evoluiu com artrite piogênica coxofemoral esquerda. Foi isolada, por hemocultura, a bactéria *Klebsiella pneumoniae* *Carpemenase*, e o tratamento se deu pela associação entre vancomicina, ampicilina, meropenem, metronidazol e anfotericina B. Conclui-se que, após o diagnóstico de SL e, embora com múltiplas complicações e diagnóstico tardio, a paciente encontra-se bem e assintomática, além do relato comprovar a dificuldade diagnóstica e de seu tratamento.

Palavras-chave: Síndrome de Lemierre; Tromboflebite; Embolia; Ultrassonografia; Artrite infecciosa; Infecções por *fusobacterium*; *Fusobacterium*; Tomografia

ABSTRACT

Lemierre's syndrome is a rare condition that leads to thrombophlebitis of the internal jugular vein and septic embolism following recent oropharyngeal infection, being characterized by radiological signs and isolation of anaerobic pathogens, especially *Fusobacterium necrophorum*. We report the case of a 13-year-old female patient with history of nasopharyngeal carcinoma associated with Epstein-Barr virus (T4N2M0 staging), who underwent surgical procedures and chemoradiotherapy. Her initial complaint was severe myalgia, diplopia, infected limb injuries, and septic shock. Cervical color Doppler ultrasound and computed tomography scan of the neck with intravenous contrast showed intraluminal thrombi in the internal jugular vein, and chest computed tomography showed pulmonary septic thrombi. Subsequently, she progressed with left coxofemoral pyogenic arthritis. The bacterium *Klebsiella pneumoniae* *Carpemenase* was isolated in blood culture, and the patient was treated with the association of vancomycin, amikacin, meropenem, metronidazole, and amphotericin B. It is concluded that, despite the multiple complications and late diagnosis, the patient is well and asymptomatic after the diagnosis of Lemierre's syndrome; in addition, the report proves the difficulty of diagnosis and treatment.

Keywords: Lemierre syndrome; Thrombophlebitis; Embolism; Ultrasonography; Arthritis, infectious; *Fusobacterium* infections; *Fusobacterium*; Tomography

¹ Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

² Hospital do Câncer de Cascavel, Cascavel, PR, Brasil.

Data de submissão: 23/06/2020. **Data de aceite:** 02/07/2020.

Autor correspondente: Gabriel Zenatti. Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz – Rua Cristo Redentor, 171 – Pioneiros Catarinenses – CEP 85805-380 – Cascavel, PR, Brasil – Tel.: (45) 99940-5212 – E-mail: zenatigabriel@hotmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhum. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: CAAE 89172418.9.0000.5219.

Contribuição dos autores: Concepção e delineamento do projeto: GAGZ e OKN.

Coleta, análise e interpretação de dados: GAGZ.

Redação e revisão crítica do manuscrito: GAGZ, OKN, ACR e CHCM.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicado: GAGZ, OKN, ACR e CHCM.

INTRODUÇÃO

A tromboflebite séptica da veia jugular interna (TVJI), também conhecida como síndrome de Lemierre (SL), é uma condição rara, porém com alta morbimortalidade. Ela se caracteriza por tromboflebite da veia jugular interna e embolismo séptico em história de infecção recente da orofaringe, além de sinais radiológicos e isolamento de patógenos anaeróbicos, principalmente *Fusobacterium necrophorum*. É uma doença que está ressurgindo, devido à utilização irracional de antimicrobianos e da então resistência microbiana gerada.¹

Neste artigo, relatamos um caso de SL e, assim, realizamos uma revisão bibliográfica, confirmando e justificando a raridade dos casos, além de sua metodologia diagnóstica e terapêutica.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 13 anos de idade, com antecedente recente de carcinoma de nasofaringe associado ao vírus Epstein-Barr (estadiamento T4N2M0), linfadenectomia e esvaziamento cervical linfonodal à esquerda, biópsia de orofaringe e traqueostomia. Em seu pós-operatório de esvaziamento cervical linfonodal esquerdo, inicia com quadro de mialgia intensa, secreção purulenta em ferida operatória (FO), lesões infectadas em membros inferiores e sinais de choque, evoluindo com petéquias pelo corpo, dificuldade respiratória e oscilações do nível de consciência. Neste momento, iniciou-se antibioticoterapia com cefepima e vancomicina.

Durante o processo de intubação orotraqueal (IOT), broncoaspirou e evoluiu com parada cardiorrespiratória por hipóxia durante cerca de 15 minutos, a qual foi revertida com sucesso. Traqueostomia foi realizada posteriormente. Após realização de Doppler venoso das veias jugulares, observou-se material hipocogênico não compressível distendendo as veias jugulares internas (Figura 1). Desse modo, a paciente foi anticoagulada por enoxaparina em dose plena.

Aos exames laboratoriais, notou-se leucocitose severa ($47.033/\text{mm}^3$), com predomínio de segmentados (92%) e elevação da creatinofosfoquinase (633,2U/L) e da mioglobina no plasma (756,3ng/mL). Durante 15 dias, foram realizadas novas hemoculturas, cultura de cateter, secreção traqueal e *swab* da secreção da FO e anal, com todos resultados negativados. Nesse momento, estava em uso de vancomicina, ampicilina, meropenem, metronidazol, ganciclovir, enoxaparina e vitamina K (por 3 dias, devido à reação transfusional), além de diminuição de sua leucocitose ($15.100/\text{mm}^3$).

À tomografia computadorizada (TC) de pescoço inicial, notaram-se áreas de coleções cervicais bilateral-

mente e edema de glote. Passados 10 dias, foi realizada nova TC (Figura 2), que evidenciou aumento das coleções cervicais (medindo até 12mL), que se estendiam até a coana esquerda, além de tromboflebite das veias jugulares internas.

Pela TC de tórax inicial, notaram-se áreas de consolidação, caracterizadas por êmbolos sépticos que, após 10 dias, em nova TC, aumentaram em número e tamanho, além da presença de derrame pleural bilateral (Figura 3).

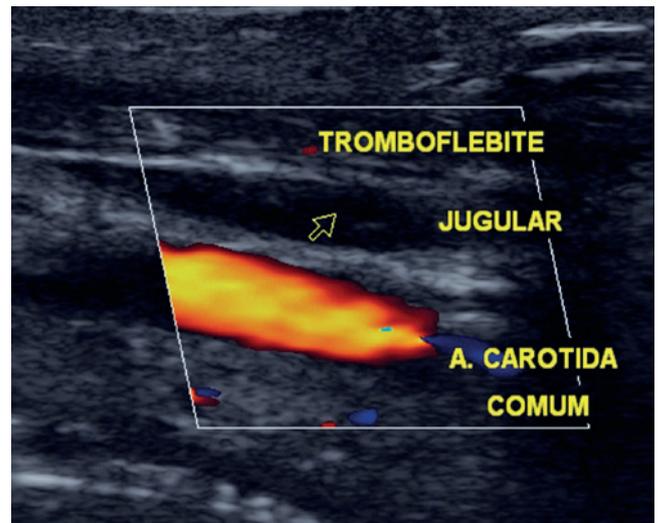


Figura 1. EcoDoppler de vasos cervicais, demonstrando material hipocogênico, não compressível, em veias jugulares interna, bilateralmente, sem fluxo ao estudo Doppler colorido, além do fluxo preservado em artéria carótida comum.

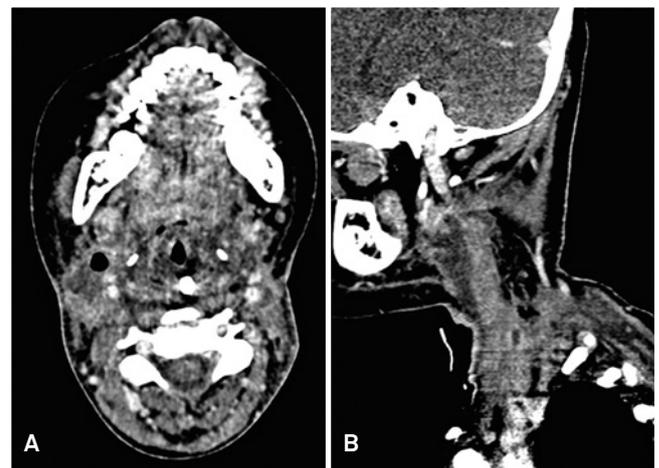


Figura 2. Tomografia computadorizada de pescoço, em fase pós-contraste, em corte axial (A) e corte parassagital direito (B), evidenciando áreas de coleção cervical bilateralmente, com mais destaque à direita, com conteúdo hipodensitante, além de tromboflebite das veias jugulares internas ipsilaterais a tais coleções e modificações anatômicas pós-cirurgias prévias.

Após 20 dias do quadro inicial, foi realizada a drenagem das coleções cervicais, e, posteriormente, a paciente se queixou de intensa dor no quadril esquerdo, sem melhoras com medicação, movimento-dependente. Realizada TC da articulação coxofemoral esquerda, notaram-se derrame articular, intensa sinovite e coleção

periarticular anterior, diagnosticada como artrite séptica do quadril, tendo sido realizada drenagem da região (Figura 4).

Após 28 dias da sintomatologia inicial, a primeira hemocultura foi positiva, com crescimento de *Klebsiella pneumoniae*, com múltipla resistência antimicrobiana,

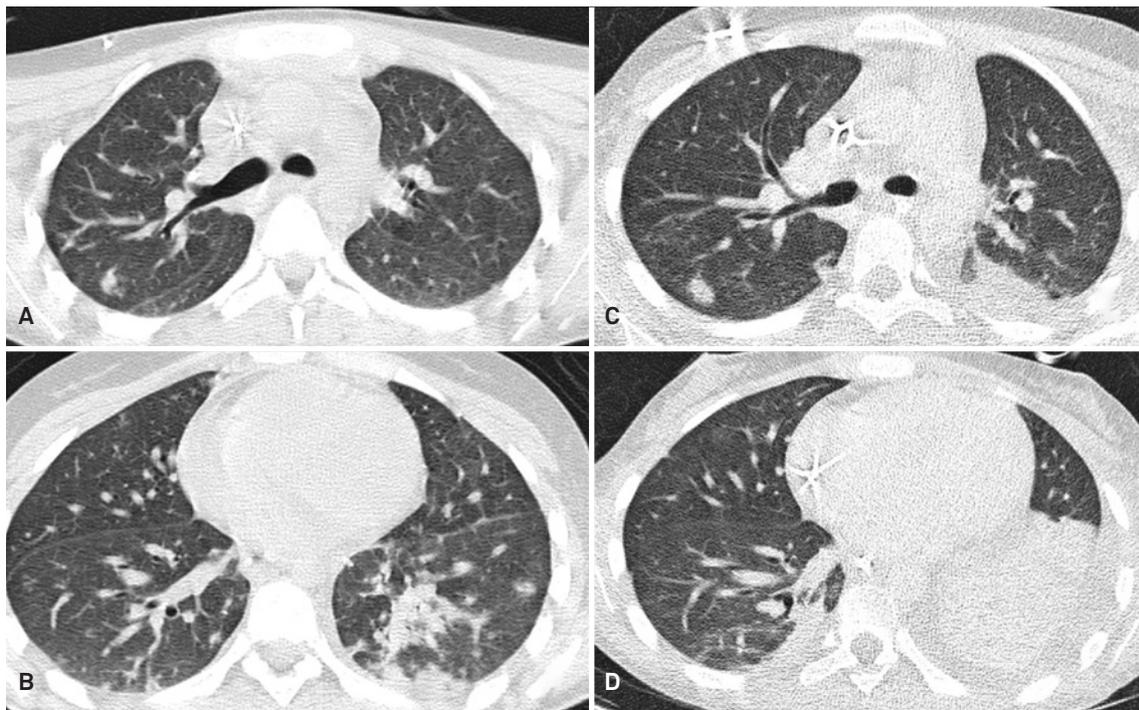


Figura 3. Tomografia computadorizada de tórax inicial (A e B), com consolidações esparsas, caracterizando os êmbolos sépticos, que aumentaram se comparados à tomografia computadorizada de tórax seguinte, realizada posteriormente (C e D), além do surgimento de derrame pleural bilateralmente.

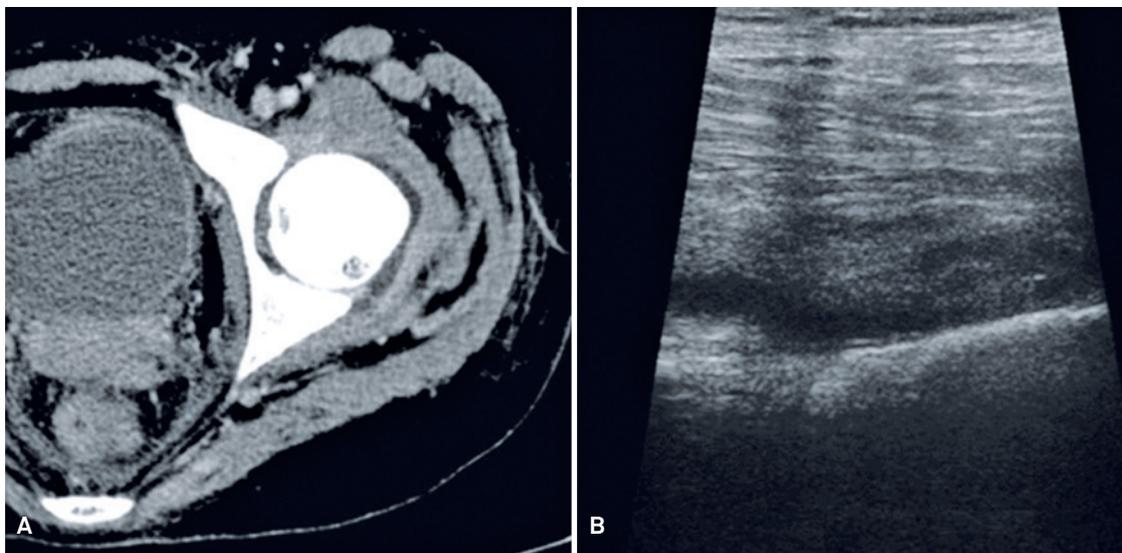


Figura 4. Tomografia computadorizada de articulação coxofemoral esquerda (A) demonstrando pequeno derrame articular, com intensa sinovite associada à articulação, com realce pelo meio de contraste em partes moles, além de coleção periarticular anterior. Já na ultrassonografia da articulação coxofemoral esquerda (B), evidencia-se pequeno derrame articular, com sinovite intensa na região.

incluindo aos carbapenêmicos. Nesse momento, instituiu-se a antibioticoterapia múltipla com amicacina, vancomicina, meropenem, anfotericina B, sulfametoxazol+trimetropina profilática e nistatina profilática. Após 27 dias de uso dessa antibioticoterapia, a vancomicina, a amicacina e o meropenem foram suspensos e, após 14 dias, a anfotericina B também foi suspensa.

Após 42 dias de internação, a paciente recebeu alta hospitalar. Sua hemocultura pareada foi negativa, e a leucometria estava dentro dos parâmetros da normalidade. Com 60 dias de alta hospitalar, a paciente se encontrava assintomática. Estiveram ausentes particularidades na nasofibrolaringoscopia e na ultrassonografia cervical.

DISCUSSÃO

O primeiro caso de SL foi descrito em 1900, por Coumont e Cade, embora tenha recebido a atual denominação quando, em 1936, precedendo a ascensão da penicilina, o médico francês Andre Lemierre relatou 20 casos, sendo 18 desses fatais. Também conhecida como necrobacilose humana, o número de casos publicados aumentou com o decorrer do tempo. Na década de 1980, seis casos foram publicados, ao passo que, na década de 1990, foram 50 casos relatados e, nos anos 2000, 121 casos foram descritos na literatura.²

A maioria dos casos de SL foi associada a *F. necrophorum*, que é um bacilo Gram-negativo anaeróbico, não formador de esporos e beta-hemolítico, estando presente na flora bucal, vaginal e do trato gastrointestinal.¹ Em uma revisão de literatura feita em 2010, Karkos et al. demonstraram que 57% dos casos foram causados por esse agente, 30% por *Fusobacterium spp.* e 3% por *F. nucleatum*. Em alguns outros casos de SL, foram relatadas a presença de outros microrganismos, como *Streptococcus sp.*, *Proteus sp.*, *Eikenella sp.* e *Bacteroides sp.*, além de vários outros anaeróbicos.^{1,3,4}

O diagnóstico da SL é baseado em exames complementares, devido à baixa incidência e ao polimorfismo clínico com que a síndrome pode se apresentar.⁵ O diagnóstico precoce é fator preditor de bom prognóstico e, juntamente de um tratamento adequado, pode reduzir dramaticamente a morbimortalidade.⁶ De modo geral, o diagnóstico deve ser iniciado pela identificação do microrganismo causador por meio de uma hemocultura, pela aspiração da veia trombosada ou por cultura direta da veia, além de métodos de imagem, como *duplex-scan* e TC.⁶

A ultrassonografia é um método amplamente difundido, de baixo custo e ausente de radiação, o que a torna um dos primeiros exames na investigação do paciente

com SL. Alguns achados no US são bastante específicos para o diagnóstico, incluindo a ausência ou a diminuição do fluxo, a presença de trombo não compressível e a distensão da veia jugular interna.^{5,6}

A modalidade de escolha para o diagnóstico da SL é a TC *multislice* com contraste, que permite a visualização de alterações patológicas da região cervical, incluindo sua vasculatura. Os achados mais significativos para o diagnóstico da SL na TC são a veia jugular interna dilatada, defeitos de enchimento vascular, realce na parede do vaso e edema de tecidos adjacentes. A ressonância magnética (RM), embora muito boa para o diagnóstico da SL, não é muito utilizada, por seu maior custo e menor disponibilidade.⁶⁻⁸

No diagnóstico diferencial, a trombose aguda deve ser uma das hipóteses. Contudo, nesse caso, o realce na parede do vaso será associado a um aumento da *vasa vasorum*, além de uma história clínica e de achados laboratoriais compatíveis com a condição. Entretanto, deve-se atentar que ambas as situações podem coexistir em um mesmo vaso.^{1,6,9}

Além disso, vale lembrar que as complicações da SL podem se estender a várias localizações do organismo, como o sistema nervoso central e os pulmões. A metodologia diagnóstica para cada uma das complicações é complexa e deve também se munir de exames complementares, para firmar o diagnóstico completamente.^{1,6,9}

O tratamento da SL deve ser instituído de maneira precoce e sob cuidados de terapia intensiva, logo que diagnosticado, para o aumento na sobrevivência dos pacientes.⁷ O tratamento padrão para a tromboflebite da veia jugular interna e para a SL ainda não foi totalmente estabelecido, mas, com o advento e o uso indiscriminado da penicilina, estudos recentes têm tido como resultado a presença de betalactamase em algumas cepas de *F. necrophorum*. Desse modo, alguns outros antimicrobianos têm sido sugeridos para a terapêutica, única ou isoladamente, sendo estes: metronidazol, clindamicina, penicilina associada ao metronidazol, ampicilina associada ao sulbactam e o imipenem, em últimas escolhas.^{1,9,10}

De maneira geral, tais drogas necessitam de um longo período para começarem a surtir efeito, sendo necessárias de 3 a 6 semanas de uso contínuo, mesmo que o tratamento possa vir a durar até 6 meses. Isso pode ser explicado pelo fato da localização da bactéria internamente ao trombo séptico ou em abscessos profundos, nos quais a penetração do antibiótico fica prejudicada.⁹

Embora ainda existam controvérsias, podemos lançar mão da anticoagulação no tratamento da SL. Alguns autores, em algumas séries de casos, têm retratado a utilização dos anticoagulantes de 21% a 30% dos casos.^{1,6,10}

Outros recomendam que sejam feitos apenas em casos de extensão da tromboflebite aos seios cerebrais, pelo fato de não contribuírem para a sobrevida dos pacientes na ausência desta.^{7,9,10}

Em raros casos, pode ser necessário o tratamento cirúrgico para a excisão cirúrgica do trombo persistente. Também pode ser necessária a ligadura da veia jugular interna, além da exploração e da drenagem cirúrgica de empiemas e abscessos pulmonares.⁷

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de Lemierre é uma entidade rara, com múltiplos diagnósticos diferenciais, de difícil tratamento e com alta morbimortalidade. Embora com múltiplas complicações e diagnóstico tardio, a paciente aqui descrita encontra-se assintomática e bem, do ponto de vista clínico.

REFERÊNCIAS

1. Karkos PD, Karkos CD, Leong SC, Sivaji N, Papadopoulos D, Assimakopoulos AD. Lemierre syndrome: no delays in management. *Am J Emerg Med.* 2010;28(7):844.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2009.11.024>
2. Young BJ, Steele RW. A teenager with sore throat and neck pain. *Clin Pediatr (Phila).* 2011;50(4):355-6. <https://doi.org/10.1177/0009922810378739>
3. Ridgway JM, Parikh DA, Wright R, Holden P, Armstrong W, Camilon F, et al. Lemierre syndrome: a pediatric case series and review of literature. *Am J of Otolaryngol.* 2010;31(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2008.09.006>
4. Weeks DF, Katz DS, Saxon P, Kubal WS. Lemierre syndrome: report of five new cases and literature review. *Emerg Radiology.* 2010;17(4):323-8. <https://doi.org/10.1007/s10140-010-0858-y>
5. O'Brien WT Sr, Lattin GE Jr., Thompson AK. Lemierre syndrome: an all-but-forgotten disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(3):W324. <https://doi.org/10.2214/AJR.06.0096>
6. Kim BY, Yoon DY, Kim HC, Kim ES, Baek S, Lim KJ, et al. Thrombophlebitis of the internal jugular vein (Lemierre syndrome): clinical and CT findings. *Acta Radiol.* 2013;54(6):622-7. <https://doi.org/10.1177/0284185113481019>
7. Lu MD, Vasavada Z, Tanner C. Lemierre syndrome following oropharyngeal infection: a case series. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(1):79-83. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.01.070247>
8. Ogugua C. Bilateral Lemierre syndrome secondary to periodontitis: a case report and review of the literature. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2009;16(2):115-20. <https://doi.org/10.1097/LBR.0b013e3181a05080>
9. Aggarwal SK, Nath A, Singh R, Keshri A. Lemierre's Syndrome presenting with neurological and pulmonary symptoms: Case report and review of the literature. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16(2):259-63. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.112489>
10. Eilbert W, Singla N. Lemierre's syndrome. *Int J Emerg Med.* 2013; 6(1):40. <https://doi.org/10.1186/1865-1380-6-40>