



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO PEDRO CRISÓSTOMO CARVALHO

LINFADENITE NECROTIZANTE EM IDADE PEDIÁTRICA

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE INFECCIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR VITOR MANUEL JORGE DUQUE
DR. PAULO MANUEL TERRÍVEL CRAVO ROXO

Março/2021

Índice

Abreviaturas.....	2
Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução.....	5
Caso Clínico.....	6
Discussão.....	9
Conclusão.....	12
Agradecimentos.....	13
Bibliografia.....	14
Anexo 1.....	15

Abreviaturas

MNT – Micobactérias não tuberculosas

TAB – Terapêutica antibacilar

LC – Linfadenite Cervical

TAAN – Teste de amplificação de ácidos nucleicos

VEB – Vírus Epstein-Barr

CMV – Citomegalovírus

Resumo

Apresenta-se o caso de uma menina de dois anos de idade, com tumefações cervicais submandibulares unilaterais com sinais inflamatórios locais, e febre. Posteriormente é drenada a lesão e são realizadas culturas ao pus sendo estas negativas. Surge nova adenopatia contralateral e é efetuada biópsia ganglionar que revela processo inflamatório granulomatoso com necrose. Inicia terapêutica antibacilar para micobactérias.

Este caso demonstra a dificuldade diagnóstica dos casos de linfadenite cervical, sendo importante uma discussão das possíveis entidades clínicas envolvidas.

Palavras-chave: Linfadenite; Micobactérias; Micobactérias não tuberculosas; Criança

Abstract

The authors present a case of a two-year-old girl, with unilateral submandibular cervical swelling with local inflammatory signs, and fever. Subsequently, the lesion is drained and pus cultures are performed, which are negative. A new contralateral adenopathy appears and a lymph node biopsy is performed, which reveals a granulomatous inflammatory process with necrosis. Starts anti-bacillary therapy for mycobacteria.

This clinical case displays the diagnostic challenges of cervical lymphadenitis. A discussion regarding the multiple clinical entities involved is of paramount importance.

Keywords: Lymphadenitis; Mycobacterium; Nontuberculous Mycobacteria; Child

Introdução

A linfadenite cervical (LC), definida como um aumento agudo e sintomático dos gânglios linfáticos cervicais, é muito comum na idade pediátrica e, na maioria dos casos autolimitada.¹ Os casos de LC podem subdividir-se em agudos ou crônicos e unilaterais ou bilaterais. Existem múltiplas etiologias; nos casos agudos, de atingimento bilateral, a mais provável é a infecção vírica (Vírus Epstein-Barr (VEB), Citomegalovírus (CMV), Vírus Herpes Simplex, Vírus Sincicial Respiratório); nos casos agudos unilaterais ou crônicos, a causa mais frequente é a infecção bacteriana (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e bactérias anaeróbias são o agente mais frequente nos casos agudos; *Bartonella henselae*, *Mycobacterium tuberculosis*, Micobactérias não tuberculosas (MNT) nos casos crônicos).²

A infecção por MNT em crianças imunocompetentes manifesta-se predominantemente por linfadenite cervical, mais frequentemente nos gânglios linfáticos submandibulares, afetando maioritariamente crianças entre os 1 e 5 anos de vida.³ O diagnóstico é fundamental, para uma terapêutica adequada, que pode passar pela utilização de antibióticos ou cirurgia, apresentando a última a melhor taxa de cura.³

Apresenta-se um caso de uma doente de dois anos, do sexo feminino, com diagnóstico presumido de LC por micobactérias.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, com 2 anos de idade, recorre ao Serviço de Urgência por tumefação cervical direita indolor com sinais inflamatórios locais e febre persistente ($>40^{\circ}\text{C}$). Realizou ecografia cervical, que revelou alterações compatíveis com processo inflamatório (**Tabela I**), tendo iniciado terapêutica antibiótica com amoxicilina e ácido clavulânico. Cerca de duas semanas depois recorre novamente ao SU por aumento das dimensões da tumefação e manutenção da febre (39.4°C). Perante este quadro foi pedido um estudo analítico (**Tabela II**) e repetida ecografia, que sugeriu adenofleimão. Foi realizada drenagem da lesão e enviado o pús para microbiologia (**Tabela III**). Realizou-se, também, pesquisa de micobactérias por TAAN e Cultura (**Tabela III**). No vigésimo-quarto dia de doença mantém supuração do orifício de drenagem e é observado o aparecimento de adenopatia cervical esquerda. Ao trigésimo-terceiro dia de doença, após suspensão da antibioterapia, é notada recidiva da adenopatia direita, tendo sido realizada nova ecografia e uma radiografia do tórax (**Tabela I**) e programada biópsia ganglionar e biópsia óssea por suspeita de doença linfoproliferativa (**Tabela IV**).

Tabela I – Resultados exames de imagem realizados

Ecografia (primeiro dia de doença)	Lesões ovaladas hipoecogénicas envolvendo a parótida, que poderão corresponder apenas a adenopatias em contexto de processo inflamatório/infeccioso agudo da parótida
Ecografia (trigésimo-terceiro dia de doença)	Observa-se em topografia submandibular direita, duas adenopatias com 20 x 14mm e 31 x 11mm, ambas com área de liquefação heterogénea no interior, medindo 5x4mm e 21x11mm respectivamente, sugerindo adenofleimão. Do lado esquerdo existem várias adenopatias submandibulares, a maior com 22x14 mm de maiores eixos, com vascularização aumentada e centro liquefeito. Há hiperrefletividade e espessamento do tecido adiposo adjacente, de características inflamatórias à direita. Estes aspetos são também visualizados do lado esquerdo embora sejam menos expressivos. Nas cadeias laterocarotídeas e em topografia intraparotídea identificam-se alguns gânglios de características reacionais.
Radiografia Tórax	Sem alterações

Tabela II – Análises sanguíneas pertinentes e resultados

Leucograma	Leucócitos: 15900/mm ³	
	Neutrófilos: 8450/mm ³	
	Linfócitos: 4740/mm ³	
	Monócitos: 2500/mm ³	
Bioquímica	Proteína C Reativa – 4.54mg/dL	
	Velocidade de Sedimentação – 94 mm/1ah	
Serologias	Citomegalovírus	Infeção prévia
	Epstein-Barr Vírus	Reação cruzada inespecífica

Tabela III – Exames microbiológicos e resultados

Cultura para aeróbios e anaeróbios	Negativa
Cultura para Micobácterias	Negativa
TAAN	Negativo
Prova Mantoux	Negativa
PCR para <i>Bartonella</i>	Negativa

Tabela IV – Resultado do Serviço de Anatomia Patológica

<p>Biópsia óssea</p>	<p>Um cilindro de medula óssea com celularidade aproximada de 80%, trilinear e com maturação. Há desvio na série granulocítica para os eosinófilos.</p> <p>Estudo imunocitoquímico efetuado com os anticorpos anti-CD20 e anti-CD3 mostram alguns pequenos agregados linfóides intersticiais B e T e numerosos pequenos linfócitos intersticiais dispersos, com maior número de linfócitos T.</p>
<p>Biópsia Ganglionar</p>	<p>Fragmentos constituídos por um tecido inflamatório exuberante, provavelmente gânglio linfático ocupado por processo inflamatório, em que predominam macrófagos de aspeto epitelióide em toalha.</p> <p>Há frequente necrose central, com detritos celulares e alguns polimorfonucleares.</p> <p>Raramente identificam-se células gigantes multinucleadas, focalmente com produto refringente no citoplasma.</p> <p>As técnicas de histoquímica mostram presença de alguns pequenos bacilos PAS positivos no interior de macrófagos. Não se identificam estruturas fúngicas.</p> <p>Estudo imunocitoquímico: confirma que a população é macrofágica, CD68 reativa e CD45 reativa, embora de um modo fraco; população linfocitária acompanhante é predominantemente fenótipo T e constituída por pequenos linfócitos; ausência de células reativas com a proteína S100 e com o CD1a.</p> <p>Avaliação histoquímica com a técnica de Ziehl-Neelsen revelou-se negativa.</p>
<p>Conclusão</p>	<p>Processo inflamatório granulomatoso com necrose</p>

Nestas circunstâncias, estabeleceu-se como diagnóstico mais provável uma linfadenite por Micobactérias, e a paciente iniciou terapêutica antibacilar (TAB). Para tal, foi utilizado um esquema adaptado ao peso da doente (14kg) com isoniazida 5mg/kg/dia, rifampicina 10mg/kg/dia, etambutol 15mg/kg/dia e claritromicina 7,5mg/kg/dia durante 12 meses. A duração da terapêutica aplicada foi condicionada por má adesão terapêutica que levou a uma resolução do quadro de forma mais lenta, embora sem períodos de agravamento de doença, desenvolvimento de complicações ou reações adversas à medicação.

Discussão

A linfadenite cervical representa um desafio diagnóstico tendo em conta os possíveis agentes infecciosos envolvidos, bem como a possibilidade de malignidade. No caso de LC por micobactérias, o surgimento da mesma é mais insidioso e indolente quando comparado com outros agentes infecciosos. Na hipótese de infeção por MNT aponta-se ainda a frequente formação de abscessos e fistulização cutânea, sem presença de sintomas sistémicos.⁴

Uma vez que o diagnóstico correto de LC por MNT implica a exclusão de infeção por *Mycobacterium tuberculosis*, é importante realizar culturas, exames histopatológicos e pesquisa de bacilos ácido-álcool resistentes, teste de Mantoux, testes cutâneos de antigénios e TAAN. É essencial esclarecer que a realização destes exames complementares de diagnóstico nem sempre dá resultados esclarecedores. Alguns estudos revelam que apenas metade dos casos em que são feitas culturas para MNT são positivas, e que mesmo exames como o teste de Mantoux, TAAN e testes cutâneos de antigénios podem ter valores preditivos apenas moderados. O próprio exame histopatológico pode não ajudar na distinção uma vez que as características histológicas de ambas as infeções são muito semelhantes.^{5,6}

Outro fator de relevo no diagnóstico é que no caso de infeções por MNT não há história de contacto com pessoas infetadas com *Mycobacterium tuberculosis* e o teste de Mantoux nos familiares é normalmente negativo.³

Assim, o diagnóstico presumível de infeção por MNT é baseado no aspeto histológico com granulomas caseosos, independentemente da presença de bacilos ácido-álcool resistentes, e um teste Mantoux negativo. A impossibilidade de detetar a presença de *Mycobacterium tuberculosis* nas culturas suporta este diagnóstico.³

A infeção por MNT é apontada como a origem da maioria dos casos de linfadenite por Micobactérias nos Estados Unidos e na Europa Ocidental causando doença limitada aos nódulos linfáticos cervicais e submandibulares.⁴ Por outro lado as infeções por *Mycobacterium tuberculosis* afetam nódulos linfáticos na região cervical posterior ou supraclavicular.⁷ A prevalência de infeções por MNT tem aumentado, principalmente nos climas temperados.⁸

Aplicando os factos discutidos ao caso clínico exposto, foi assumido que o diagnóstico mais provável será infeção por micobactérias por impossibilidade de distinguir entre *M. tuberculosis* e MNT.

Na multiplicidade de etiologias possíveis enquadra-se também a infeção por VEB como uma das mais frequentes. As infeções por VEB são mais frequentes na infância e na adolescência, sendo que a maioria das crianças são assintomáticas ou apresentam um quadro gripal inespecífico. No entanto, esta infeção pode manifestar-se por mononucleose infecciosa com febre, linfadenopatia, faringite e hepatoesplenomegalia. Neste caso os doentes geralmente

apresentam fadiga e mialgias nas semanas anteriores ao desenvolvimento de febre ou linfadenopatia. Os gânglios mais frequentemente envolvidos localizam-se na região cervical posterior, geralmente distribuídos de forma simétrica.⁹

No caso apresentado, tendo em conta a idade da doente, bem como a apresentação clínica, não havendo registo de mialgias ou fadiga precedentes à febre e linfadenopatia cervical assim como a ausência de faringite e hepatoesplenomegalia, a infeção por VEB torna-se um diagnóstico menos provável. A suportar esta afirmação, temos ainda um estudo serológico para esta entidade clínica não compatível.

Outra entidade clínica a valorizar no caso de uma LC é a infeção por CMV. A principal manifestação desta infeção em doentes imunocompetentes é por mononucleose. A apresentação clínica é muito semelhante à mononucleose por VEB, apresentando as maiores diferenças na rara presença de linfadenopatia e faringite.⁹ Esta infeção é facilmente excluída, no caso apresentado, pelo resultado da serologia, sendo este revelador de infeção prévia.

Relativamente ao tratamento de infeções por MNT, este pode variar havendo três opções a considerar. A primeira, envolve uma avaliação recorrente do doente, com controlo apertado de novos sintomas, através de vigilância ativa. A segunda opção é a utilização de terapêutica antibiótica. A terceira envolve a excisão total do gânglio afetado por via cirúrgica.¹⁰

O tratamento cirúrgico é normalmente o tratamento de eleição, apresentando melhor taxas de cura relativamente às outras opções terapêuticas, mas a sua utilização apenas é aconselhada nalguns casos. Assim, caso o doente apresente doença com evolução superior a um mês, afeção bilateral, fistulização múltipla, ou elevado risco cirúrgico não deve ser proposta a terapêutica cirúrgica devendo ser ponderada a terapêutica médica com antibioterapia.¹¹ Quanto à terapêutica médica, esta assenta essencialmente no uso de um macrólido associado a rifampicina.¹² Em casos em que a infeção por *Mycobacterium tuberculosis* permaneça não excluída totalmente deve-se utilizar uma terapêutica com rifampicina, isoniazida, etambutol e um macrólido.¹⁰ O uso de antibióticos para combater infeções por MNT apresenta melhor resultado na resolução da LC do que a abordagem pela vigilância ativa, mas ainda assim não atinge os resultados obtidos através de cirurgia com a excisão total do gânglio afetado.¹² A opção terapêutica pela vigilância ativa deve ser abordada com os pais dos doentes, mas apenas em casos de doença pouco avançada em que as dimensões dos gânglios não sejam muito elevadas ou em casos de fistulização.¹⁰

No caso apresentado, havendo já proliferação da doença para vários gânglios cervicais, bilateralmente, bem como fistulização para o exterior, não sendo possível a abordagem cirúrgica com excisão completa, optou-se pela drenagem e uso de antibioterapia de forma a obter a resolução do quadro. Foi também necessária a adequação da duração da terapêutica

à má adesão apresentada numa fase inicial, por forma a obter os resultados pretendidos que foram obtidos no final de 12 meses.

Conclusão

A Linfadenite Cervical é uma patologia frequente em idade pediátrica, pelo que se torna importante fazer o diagnóstico diferencial, com etiologias malignas e benignas, e o estudo de todos os achados clínicos, imagiológicos e microbiológicos que podem ser a chave do diagnóstico e conseqüentemente da terapêutica mais adequada ao caso.

Neste caso mostram-se as dificuldades que se podem encontrar quando o clínico se depara com esta patologia, e da necessidade de dominar as possíveis etiologias de forma a poder realizar um diagnóstico através da exclusão dos outros diagnósticos possíveis e da presença de alguns aspetos clínicos, imagiológicos e histológicos que indicam a maior probabilidade de infeção por Micobactérias.

É também importante realçar a importância da adequação da terapêutica ao caso, não só no que toca à resolução do quadro, mas também às possíveis complicações que advêm da escolha, e ainda a necessidade do envolvimento dos pais nesta decisão.

Um diagnóstico rápido e tratamento ideal são essenciais de forma a não haver maior progressão de doença e maior prejuízo para a criança, tanto a nível da saúde como a nível estético e bem-estar.

É de notar ainda, que nestes casos, surgindo maioritariamente em crianças, é necessária a educação dos pais para a patologia, para a terapêutica e a indispensabilidade do cumprimento da terapêutica prescrita pelo médico assistente, e também para a duração do quadro e possível progressão de forma a recorrerem ao hospital mais precocemente melhorando o prognóstico e o resultado final.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Vitor Duque e ao Dr. Paulo Roxo, um especial agradecimento por toda a orientação, contribuição, disponibilidade e ajuda, sem a qual não teria sido possível a realização deste trabalho.

Aos meus pais, Ana Paula e Francisco, e ao meu irmão, Miguel, um sentido obrigado por todo o carinho, paciência, constante orientação e presença na minha vida.

À Marisa, agradeço os conselhos, a preocupação, a disponibilidade sempre demonstradas ao longo desta caminhada.

Aos meus amigos, que sempre me acompanharam ao longo deste percurso.

Bibliografia

1. Dulin MF, Kennard TP, Leach L. Management of cervical lymphadenitis in children. *Am Fam Physician*. 2008;78(9):1097-1098.
2. Lito D, Pignatelli D, Simões AS, Carvalho A, Cunha F. Internamentos por Linfadenite Cervical num Serviço de Pediatria Geral TT - Admissions for cervical lymphadenitis in a General Paediatrics Unit. *Nascer e Crescer*. 2013;22(4):220-226.
3. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
4. Carvalho ACC, Codecasa L, Pinsi G, et al. Differential diagnosis of cervical mycobacterial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(7):629-633.
5. Thoon KC, Subramania K, Chong CY, Chang KTE, Tee NWS. Granulomatous cervicofacial lymphadenitis in children: A nine-year study in Singapore. *Singapore Med J*. 2014;55(8):427-431.
6. Huebner RE, Schein MF, Cauthen GM, Geiter LJ, O'Brien RJ. Usefulness of skin testing with mycobacterial antigens in children with cervical lymphadenopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(6):450-455.
7. Zimmermann P, Curtis N, Tebruegge M. Nontuberculous mycobacterial disease in childhood – update on diagnostic approaches and treatment. *J Infect*. 2017;74:S136-S142.
8. Loizos A, Soteriades ES, Pieridou D, Koliou MG. Lymphadenitis by non-tuberculous mycobacteria in children. *Pediatr Int*. 2018;60(12):1062-1067.
9. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson LJ, Loscalzo J. *Harrisons Manual of Medicine*. 20th ed. McGraw-Hill Education / Medical; 2019.
10. Perdikogianni C, Galanakis E. Non-tuberculous mycobacterial cervical lymphadenitis in the immunocompetent child: Diagnostic and treatment approach. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(8):959-965.
11. Núñez Cuadros E, Baquero Artigao F. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr*. 2012;77(3).
12. Gallois Y, Cogo H, Debuissou C, et al. Nontuberculous lymphadenitis in children: What management strategy? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;122:196-202.

Declaração de Consentimento Informado

Eu, Daniela Venâncio, como representante da menor Alice Venâncio Rosmaninho, autorizo a utilização de dados do seu processo clínico, no âmbito da realização do Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina, a ser realizado pelo aluno do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra João Pedro Crisóstomo Carvalho, nº mecanográfico 2014195231, após ser informado (a) acerca da finalidade do mesmo.

Declaro ter compreendido os objetivos que me foram propostos, tendo-me sido dada oportunidade de colocar todas as questões que achei necessárias e para todas elas ter obtido resposta esclarecedora, para além de me ter sido garantido que não haverá prejuízo para os meus direitos assistenciais se eu recusar esta solicitação. Declaro também ter-me sido dado tempo suficiente para refletir sobre esta proposta.

Compreendo que a identidade da pessoa que represento não será publicada e que me será dada a oportunidade de ler o trabalho ou uma descrição geral do mesmo, autorizando a realização do trabalho supramencionado, bem como os procedimentos que sejam necessários no meu próprio interesse e justificados por razões clínicas fundamentadas.

Cantanhede (localidade), 15/02/2021

Assinatura

Daniela Venâncio