

# Relato de Caso

## Embolia pulmonar séptica secundária à tromboflebite jugular: um caso de síndrome de Lemierre\*

Septic pulmonary embolism secondary to jugular thrombophlebitis: a case of Lemierre's syndrome

Denise Rossato Silva<sup>1</sup>, Marcelo Basso Gazzana<sup>2</sup>, Ricardo Albanese<sup>1</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>3</sup>, Josi Vidart<sup>4</sup>, Nei Gulc3<sup>3</sup>

### Resumo

A síndrome de Lemierre é caracterizada pela infecção aguda da orofaringe, complicada por trombose venosa jugular interna secundária à tromboflebite séptica, e por infecções metastáticas a vários órgãos distantes—mais freqüentemente os pulmões. Relatamos um caso de síndrome de Lemierre em uma mulher de 56 anos que se apresentou com massa cervical à direita e febre. Trombose venosa jugular interna foi demonstrada na ecografia. A tomografia computadorizada de tórax revelou múltiplas opacidades em ambos os pulmões. Uma biópsia pulmonar cirúrgica foi realizada por suspeita de metástases pulmonares. O exame anatomopatológico revelou êmbolos sépticos em parênquima pulmonar. Retrospectivamente, a paciente relatou história de faringite duas semanas antes da hospitalização. Após o diagnóstico, foi tratada com antibióticos de amplo espectro (cefuroxima por 7 dias e azitromicina por 5 dias e, posteriormente, devido à persistência de febre, cefepime por 7 dias). A tomografia computadorizada de tórax, realizada um mês após, mostrou resolução das opacidades.

**Descritores:** Embolia pulmonar; Abscesso pulmonar; Tromboflebite; Veias jugulares; Faringite.

### Abstract

Lemierre's syndrome is characterized by acute oropharyngeal infection, complicated by internal jugular venous thrombosis secondary to septic thrombophlebitis, and by metastatic infections in various distant organs—most commonly in the lungs. We report a case of Lemierre's syndrome in a 56-year-old female who presented with right-sided neck mass and fever. Right internal jugular venous thrombosis was demonstrated on an ultrasound. A computed tomography scan of the chest revealed multiple opacities throughout both lungs. An open surgical biopsy was performed due to suspicion of pulmonary metastases. Anatomopathological examination revealed septic emboli in lung parenchyma. Retrospectively, the patient reported a history of pharyngitis two weeks prior to hospitalization. After the diagnosis had been made, the patient was treated with broad-spectrum antibiotics (cefuroxime for 7 days and azithromycin for 5 days; subsequently, because fever persisted, cefepime for 7 days). One month later, a computed tomography scan of the chest revealed resolution of the opacities.

**Keywords:** Pulmonary embolism; Lung abscess; Thrombophlebitis; Jugular veins; Pharyngitis.

### Introdução

A síndrome de Lemierre (necrobacilose ou sepse pós-angina) é causada por uma infecção aguda da orofaringe com tromboflebite séptica secundária da veia jugular interna (VJI), freqüentemente complicada por infecções metastáticas. É uma doença grave causada pela bactéria anaeróbia *Fusobacterium necrophorum*. Tipicamente ocorre em adolescentes e adultos jovens saudáveis. A infecção origina-se nas tonsilas palatinas e tecidos circunjacentes na

maioria dos casos, mas também pode iniciar-se como faringite, parotidite, otite média, sinusite, infecção odontogênica e mastoidite. Posteriormente, ocorre a infecção do espaço faríngeo lateral, que contém a VJI, levando à tromboflebite séptica deste vaso. A bacteremia é complicada por êmbolos sépticos para diversos locais, como os pulmões (mais freqüente), articulações e ossos. Na era pré-antibiótico, esta síndrome não era incomum e tinha evolução fulminante,

\* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Médico Pneumologista. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Médico Assistente. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Professor Associado. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

4. Médica Residente em Medicina Interna. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Marcelo Basso Gazzana. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, Sala 2050, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel 55 51 2101-8241. E-mail: marcgaz@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

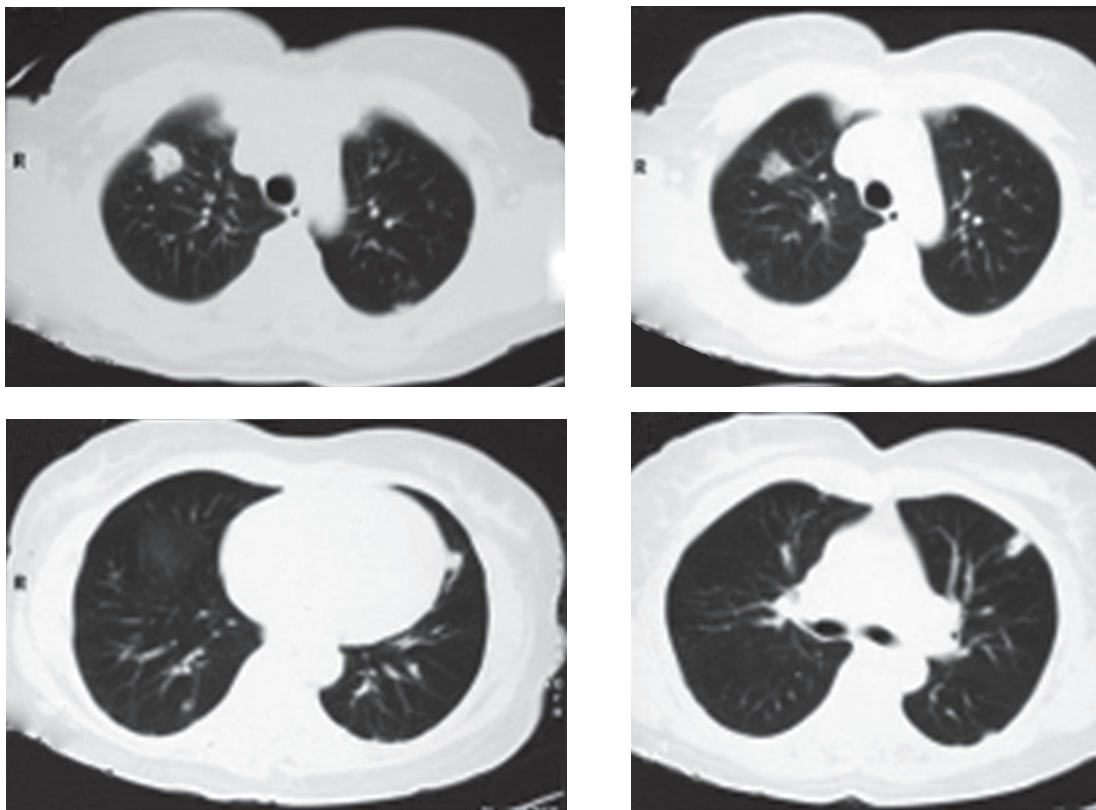
Recebido para publicação em 5/3/2008. Aprovado, após revisão, em 17/4/2008.

geralmente fatal, entre 7 e 15 dias. Embora rara nos dias atuais, há evidências do ressurgimento dessa condição nos últimos anos, com alguns relatos de casos na literatura. Isto possivelmente está associado à limitação do uso de antimicrobianos para o tratamento de infecções das vias aéreas superiores a fim de evitar sua utilização desnecessária em casos de etiologia viral. Não há descrição de casos semelhantes em nosso meio.<sup>(1-4)</sup>

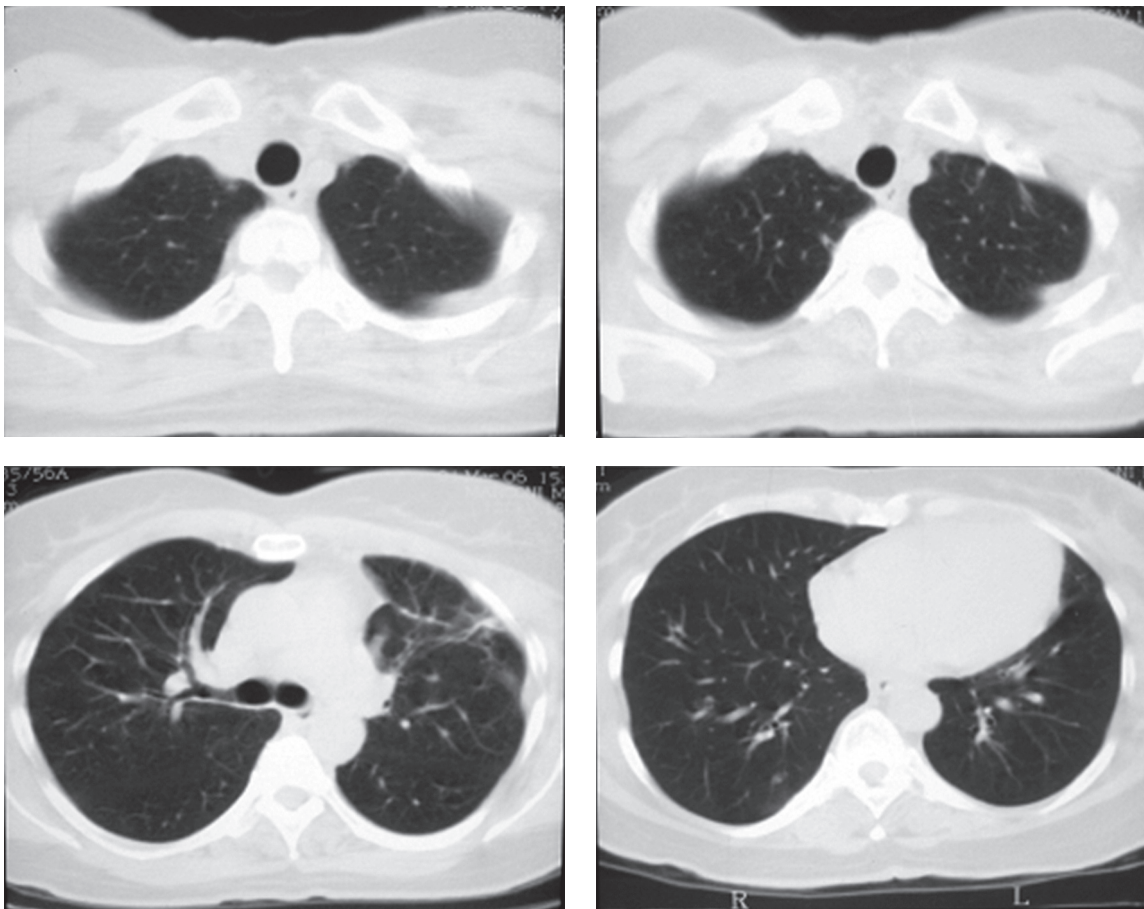
### Relato de caso

Mulher de 56 anos, branca, procurou o serviço de emergência devido à tumoração em região cervical à direita, dolorosa, há 5 dias. Apresentava tosse seca e febre alta há 3 dias. Negava tabagismo. Era hipertensa e diabética e havia tido um infarto do miocárdio há 3 anos. Na admissão, a paciente apresentava-se desidratada, afebril (temperatura axilar, 36,7°C), eupnéica, com tumoração cervical dolorosa à direita. Os exames laboratoriais revelaram velocidade de hemossedimentação aumentada (92 mm). A ecografia cervical mostrou trombose em VJI direita, sendo iniciada anticoagulação no quarto dia de internação. A radiografia de tórax demonstrou pelo menos dois nódulos no pulmão esquerdo, um aparentemente escavado e outro com 18 mm de diâmetro na base, além de lesão irregular com 25 mm de diâmetro no lobo superior direito. Foi realizado ecocardiograma transesofágico para descartar a hipótese de endocardite, o qual não demonstrou presença de vegetações. Devido à hipótese de pneumonia, foi iniciado tratamento empírico com 500 mg de cefuroxima, via oral, a cada 12 h. A tomografia de tórax revelou múltiplas opacidades bilaterais, de aspecto sugestivo de implante metastático (Figura 1). Prosseguindo a investigação, a paciente foi submetida à broncoscopia flexível, cujos achados endoscópicos foram normais. A análise microbiológica do lavado broncoalveolar para pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente e fungos, assim como seu estudo citopatológico e culturas, foram negativos. Com a hipótese de neoplasia metas-

mentação aumentada (92 mm). A ecografia cervical mostrou trombose em VJI direita, sendo iniciada anticoagulação no quarto dia de internação. A radiografia de tórax demonstrou pelo menos dois nódulos no pulmão esquerdo, um aparentemente escavado e outro com 18 mm de diâmetro na base, além de lesão irregular com 25 mm de diâmetro no lobo superior direito. Foi realizado ecocardiograma transesofágico para descartar a hipótese de endocardite, o qual não demonstrou presença de vegetações. Devido à hipótese de pneumonia, foi iniciado tratamento empírico com 500 mg de cefuroxima, via oral, a cada 12 h. A tomografia de tórax revelou múltiplas opacidades bilaterais, de aspecto sugestivo de implante metastático (Figura 1). Prosseguindo a investigação, a paciente foi submetida à broncoscopia flexível, cujos achados endoscópicos foram normais. A análise microbiológica do lavado broncoalveolar para pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente e fungos, assim como seu estudo citopatológico e culturas, foram negativos. Com a hipótese de neoplasia metas-



**Figura 1** – Cortes de tomografia computadorizada do tórax sem injeção de contraste mostrando múltiplas opacidades pulmonares bilaterais.



**Figura 2** – Cortes de tomografia computadorizada do tórax sem injeção de contraste mostrando regressão praticamente total das opacidades pulmonares após tratamento com antibióticos.

tática, a paciente foi submetida à biópsia pulmonar cirúrgica, cujo exame anatomopatológico mostrou inflamação supurativa crônica abscedada em organização em parênquima pulmonar. Frente à hipótese de síndrome de Lemierre devido à trombose jugular associada à embolia séptica pulmonar, a paciente foi questionada sobre a ocorrência de amigdalite no

início do quadro. A paciente não recordava, mas a filha lembrou que a mesma havia usado 500 mg de amoxicilina, via oral, a cada 8 h por 10 dias, para tratamento de amigdalite alguns dias antes da internação. Na admissão hospitalar, a paciente recebeu um curso de cefuroxima (750 mg endovenoso a cada 8 horas por 7 dias) concomitante a azitromicina

#### Quadro 1 – Características da Síndrome de Lemierre.

- História de infecção aguda da orofaringe cerca de uma semana antes da apresentação
- Febre alta, calafrios
- Dor e edema em região cervical
- Trombose da veia jugular interna
- Envolvimento pulmonar (múltiplos nódulos/opacidades como ou sem cavitação, infiltrados, derrame pleural, abscessos)
- Infecções metastáticas para outros sítios (articulações, ossos, fígado, rim, baço, pele, tecidos moles e meninges)
- Diagnóstico: hemoculturas anaeróbias ou culturas obtidas dos sítios de infecção metastática
- Resposta lenta aos antibióticos

(500 mg via oral por 5 dias), que, por persistência da febre, foi modificado para cefepime (1.000 mg a cada 12 horas por 7 dias). A tomografia computadorizada de t6rax de controle após este curso de antibióticos mostrou regressão praticamente total das opacidades (Figura 2). Permaneceu afebril desde o terceiro dia do novo curso de antibióticos. Nenhum microrganismo foi isolado das hemoculturas e culturas do lavado broncoalveolar. A anticoagulação foi suspensa após 20 dias de uso, pela falta de evidência de benefício na síndrome de Lemierre.

## Discussão

A síndrome de Lemierre parece ter sido relativamente comum na era pré-antibiótica. Embora permaneça uma doença rara (incidência de 1 caso/1.000.000 pessoas/ano), houve um aumento no número de casos relatados desde 1990. Uma hipótese para o ressurgimento da doença é a menor prescrição de antibióticos para amigdalites. O aumento dos casos de bacteremia por esta bactéria também pode ser devido à melhora nas técnicas de hemocultura anaer6bia.<sup>(1)</sup>

As fusobact6rias s6o bacilos Gram negativos anaer6bios obrigat6rios que fazem parte da flora normal do trato respirat6rio superior, genital feminino e gastrointestinal. Devido aos abscessos necr6ticos produzidos pelo *Fusobacterium necrophorum*, a condiç6o passou a ser conhecida como necrobacilose. O primeiro caso foi descrito em 1900 por Courmont e Cade. Foi melhor caracterizada, em 1936, por Andr6 Lemierre, em um discurso sobre septicemias anaer6bias, em que dividiu os pacientes em seis grupos de acordo com a origem da infecç6o: les6es inflamat6rias da nasofaringe (abscesso amigdaliano/periamigdaliano), les6es da boca e mandíbula, otite m6dia ou mastoidite, endometrite p6s-parto purulenta, apendicite e infecç6es do trato urin6rio. O primeiro grupo foi descrito como "septicemias anaer6bias p6s-angina"; estes pacientes eram jovens, previamente saud6es, com faringoamigdalite ou abscesso periamigdaliano, freqüentemente seguido de edema e aumento da sensibilidade do m6sculo esternocleidomastoideo devido à tromboflebite s6ptica da VJI. Febre alta e calafrios desenvolviam-se dentro de uma semana e, subsequente, abscessos metast6ticos para o pulm6o, ossos, articulaç6es, pele e tecidos moles<sup>(1)</sup> (Quadro 1). Nossa paciente encontra-se fora da

faixa et6ria classicamente envolvida nesta síndrome e não era previamente hígida (apresentava hipertens6o arterial e diabetes melito). Entretanto, existem alguns relatos na literatura de pacientes com esta síndrome com idade mais avançada e com comorbidades.<sup>(1,5,6)</sup>

A origem da infecç6o pode não ser a garganta, mas sim o ouvido, mast6ide ou até mesmo infecç6o dent6ria. Ao mesmo tempo, alguns autores não requerem o isolamento de *Fusobacterium* sp. para o diagn6stico.<sup>(1)</sup>

Considerando que o *Fusobacterium* sp. faz parte da flora normal, deve haver algum fator que precipite a infecç6o invasiva, como o dano da mucosa por faringite viral ou bacteriana. A infecç6o recente pelo v6rus Epstein-Barr pode induzir imunossupress6o, facilitando a infecç6o bacteriana secund6ria.<sup>(1)</sup> Foi relatado na literatura um paciente com síndrome de Lemierre com variaç6es em genes da coagulaç6o associadas com eventos tromb6ticos, sugerindo uma predisposiç6o gen6tica para o desenvolvimento desta síndrome.<sup>(7)</sup> Casos associados com coagulopat6ia e defici6ncia do fator XII tamb6m j6 foram descritos.<sup>(8,9)</sup>

O *Fusobacterium* sp. é dif6cil de ser identificado e se confunde com *Bacteroides* sp. Freqüentemente é encontrado associado com outros pat6genos (33% dos casos). Outros organismos ocasionalmente encontrados s6o o *Streptococcus* sp., *Bacteroides* sp., *Peptostreptococcus* sp. e *Eikenella corrodens*<sup>(1,2)</sup>. *Klebsiella pneumoniae* foi descrita em um paciente diab6tico.<sup>(6)</sup> Na paciente do caso relatado, não foi identificado nenhum microrganismo. Isto pode dever-se ao uso pr6vio de antibióticos, bem como a não solicitaç6o de hemoculturas anaer6bias, uma vez que a síndrome de Lemierre não foi considerada entre as hip6teses diagn6sticas iniciais.

O in6cio da doença ocorre com febre de 39-41°C e calafrios, 4 a 5 (at6 12) dias ap6s o in6cio da faringite. Dor e rigidez no pescoço podem ocorrer. Linfadenopatia cervical pode estar presente (uni- ou bilateral), normalmente no tri6ngulo anterior. Edema e dor no ângulo da mandíbula ou anterior e paralelo ao m6sculo esternocleidomastoideo refletem o desenvolvimento de tromboflebite da VJI (26% a 45% dos casos). A paciente deste caso iniciou com sintomas 5 dias ap6s o in6cio da faringite.<sup>(1)</sup>

O envolvimento pulmonar nesta síndrome é extremamente comum (at6 97% dos casos). As les6es pulmonares podem se manifestar j6 no primeiro dia

de sepse. Podem ocorrer dor pleurítica intensa com dispnéia e, freqüentemente, hemoptise. Estertores crepitantes localizados e atrito pleural podem ser auscultados. A radiografia de tórax mostra tipicamente múltiplas opacidades bilaterais e pequenos derrames pleurais. É possível detectar-se cavitação já na primeira radiografia. Pode haver rápida progressão das lesões, mesmo na vigência de antibióticos. Empiema desenvolve-se entre 10% a 15% dos casos. Abscesso, pneumotórax e pneumatoceles são descritos. Com administração de contraste, ocorre realce periférico das lesões com áreas centrais de redução da atenuação. O diagnóstico diferencial é com pneumonia (bacteriana aguda, atípica, aspirativa e estafilocócica).<sup>(1,2,11-14)</sup>

Os pacientes apresentam leucocitose com neutrofilia. As provas de função hepática estão alteradas em 50% dos casos. O *Fusobacterium* sp. leva no mínimo 48 h e às vezes até 7 dias para crescer em hemoculturas, sendo identificado também por biologia molecular.<sup>(1)</sup> A tromboflebite da VJI é confirmada através de ecografia ou tomografia.<sup>(1,12)</sup>

A resposta aos antibióticos é lenta. O tempo médio entre o início do tratamento e a resolução da febre varia de 8 a 12 dias. O *Fusobacterium* sp. geralmente é sensível à penicilina, clindamicina, metronidazol, cefalosporinas, tetraciclina e cloranfenicol. O esquema inicial sugerido é penicilina e metronidazol por pelo menos quatro semanas. Nos casos de falha com penicilina, opções são a ticarcilina/clavulanato e o imipenem.<sup>(1,13)</sup> No caso relatado, foram usados amoxicilina, cefuroxima, cefepime e azitromicina. A paciente ficou afebril somente após o terceiro esquema de antibiótico, talvez não por falha dos antibióticos, mas pelo reduzido tempo de uso dos mesmos.

O uso de anticoagulantes é controverso. É reservado para pacientes com progressão retrógrada ao seio cavernoso. A ligação da VJI somente está indicada nos casos com embolização séptica persistente apesar dos antibióticos.<sup>(1)</sup>

Na era pré-antibiótico, o prognóstico desta síndrome era ruim. Com o tratamento antibiótico,

apesar da gravidade da sepse, a recuperação plena é o habitual, com taxas de mortalidade variando de 0% a 18% nas séries.<sup>(1)</sup>

A presença de opacidades pulmonares em paciente com febre e trombose venosa jugular concomitante deve lembrar a possibilidade de síndrome de Lemierre.

## Referências

1. Riordan T, Wilson M. Lemierre's syndrome: more than a historical curiosa. *Postgrad Med J.* 2004;80(944):328-34.
2. Golpe R, Marin B, Alonso M. Lemierre's syndrome (necrobacillosis). *Postgrad Med J.* 1999;75(881):141-4.
3. Bliss SJ, Flanders SA, Saint S. Clinical problem-solving. A pain in the neck. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1037-42.
4. Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):622-59.
5. Shibasaki Warabi Y, Yoshikawa H, Idezuka J, Yamazaki M, Onishi Y. Cerebral infarctions and brain abscess due to Lemierre syndrome. *Intern Med.* 2005;44(6):653-6.
6. Morizono S, Enjoji M, Sonoda N, Fukushima M, Kuniyoshi M, Kotoh K, et al. Lemierre's syndrome: *Porphyromonas asaccharolytica* as a putative pathogen. *Intern Med.* 2005;44(4):350-3.
7. Singaporewalla RM, Clarke MJ, Krishnan PU, Tan DE. Is this a variant of Lemierre's syndrome? *Singapore Med J.* 2006;47(12):1092-5.
8. Constantin JM, Mira JP, Guerin R, Cayot-Constantin S, Lesens O, Gourdon F, et al. Lemierre's syndrome and genetic polymorphisms: a case report. *BMC Infect Dis.* 2006;6:115.
9. Georgopoulos S, Korres S, Riga M, Balatsouras D, Kotsis G, Ferekidis E. Lemierre's syndrome associated with consumption coagulopathy and acute renal failure: a case report. *J Laryngol Otol.* 2008;122(5):527-30.
10. Hlibczuk V. Lemierre's syndrome complicating bacterial pharyngitis in a patient with undiagnosed factor XII deficiency [abstract]. *J Emerg Med.* 2007;32(4):365-9.
11. Screamon NJ, Ravenel JG, Lehner PJ, Heitzman ER, Flower CD. Lemierre syndrome: forgotten but not extinct--report of four cases. *Radiology.* 1999;213(2):369-74.
12. Cook RJ, Ashton RW, Aughenbaugh GL, Ryu JH. Septic pulmonary embolism: presenting features and clinical course of 14 patients. *Chest.* 2005;128(1):162-6.
13. Nguyen-Dinh KV, Marsot-Dupuch K, Portier F, Lamblin B, Lasjaunias P. Lemierre syndrome: usefulness of CT in detection of extensive occult thrombophlebitis. *J Neuroradiol.* 2002;29(2):132-5.
14. UpToDate [homepage on the Internet]. Massachusetts: UpToDate, Inc. c2008. [updated 2007 Jan 3; cited 2008 Feb 28]. Available from: <http://www.uptodateonline.com>