

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Espondilodiscite por *citrobacter koseri*: um caso raro de lombalgia em doente com psoríase sob corticoterapia tópica

# *Spondylodiscitis with citrobacter koseri: a rare case of low back pain in a patient with psoriasis under topical corticotherapy*

/ Melani Morais Noro<sup>1</sup> / Diana Gomes<sup>1</sup>/ Juliana Gomes<sup>1</sup> / Sara P. Dinis<sup>2</sup>/ Duarte Augusto<sup>2</sup> / Nathalie Madeira<sup>3</sup>/ Joana Ferreira<sup>4</sup> / Cláudia Vaz<sup>5</sup>/ Catarina Quinaz<sup>6</sup><sup>1</sup> Interna de Formação Especializada de Medicina Geral e Familiar (MGF), Unidade Local de Saúde da Guarda<sup>2</sup> Interna(o) de Formação Especializada de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Unidade Local de Saúde da Guarda<sup>3</sup> Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Unidade Local de Saúde da Guarda; Assistente Convidada da FCS/UBI/CACB – Centro Académico e Clínico das Beiras<sup>4</sup> Assistente Graduada de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Unidade Local de Saúde da Guarda; Assistente Convidada da FCS/UBI/CACB – Centro Académico e Clínico das Beiras<sup>5</sup> Assistente Graduada Sénior de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Unidade Local de Saúde da Guarda; Assistente Convidada da FCS/UBI/CACB – Centro Académico e Clínico das Beiras<sup>6</sup> Assistente Hospitalar de Infectologia, Unidade Local de Saúde da Guarda

## Correspondência:

Melani Morais Noro

Avenida Alexandre Herculano, s/n.

6300-659 Guarda

Email: melanie.noro@hotmail.com

## Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

## / Resumo

**Introdução:** Os bacilos gram-negativos representam uma parcela menor do total de agentes isolados nas espondilodiscites, e estas são patologias pouco frequentes em indivíduos jovens sem fatores de risco significativos. Os autores apresentam o caso de uma espondilodiscite complicada por um abcesso do psoas a *Citrobacter koseri* numa doente jovem com antecedentes de psoríase apenas tratada com corticoterapia tópica.

**Descrição do caso:** Mulher de 39 anos, com antecedentes de psoríase. Observada por dor lombar com características inflamatórias e irradiação para a região inguinal esquerda com seis semanas de evolução e limitação funcional significativa. Constatada espondilodiscite com abcesso paravertebral e extensão para o músculo psoas. Fez biópsia com isolamento de *Citrobacter koseri*. Como não foi possível uma drenagem eficaz, a doente apresentou evolução lenta, mas favorável e completou doze semanas de antibioterapia, inicialmente com ceftriaxone e posteriormente com ciprofloxacina.

**Discussão:** A identificação do agente e do seu perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos mediante biópsia óssea foi fulcral, levando ao isolamento de um agente inusual e permitindo a sua terapêutica dirigida sem necessidade de ampliação de espectro face à evolução lenta que apresentou. Não foi identificado um fator predisponente para além da corticoterapia tópica.

**Palavras-chave:** espondilodiscite; *Citrobacter koseri*; corticoterapia tópica; imunossupressão

Artigo recebido em

10/09/2024

Artigo aceite para publicação em

31/01/2025

## /Abstract

**Introduction:** Gram-negative bacilli represent a small portion of the total number of infectious agents isolated in spondylodiscitis and this is an uncommon pathology in young individuals without significant risk factors. The authors present the case of spondylodiscitis complicated by a psoas abscess caused by *Citrobacter koseri* in a young patient with a history of psoriasis only treated with topical corticosteroid therapy.

**Case description:** A 39-year-old woman with a medical history of psoriasis. Observed by low back pain with inflammatory characteristics and irradiation to the left inguinal region, six weeks duration and significant functional limitation. Spondylodiscitis with paravertebral abscess and extension to the psoas muscle was found. A biopsy was performed with isolation of *Citrobacter koseri*. Effective drainage was not possible, the patient presented with a slow but favorable evolution and completed twelve weeks of antibiotic therapy initially with ceftriaxone and later with ciprofloxacin.

**Discussion:** Identification of the infectious agent and its susceptibility profile to antimicrobials through bone biopsy was crucial, leading to the isolation of an unusual agent and allowing its targeted therapy without the need for spectrum expansion of antibiotic given the slow evolution it presented. No predisposing factor was identified other than topical corticosteroid therapy.

**Keywords:** Spondylodiscitis; *Citrobacter koseri*; Topical corticosteroid therapy; Immunosuppression

## /Introdução

A espondilodiscite ou osteomielite vertebral é uma infecção do disco intervertebral e das vértebras adjacentes. A sua incidência classicamente varia entre 0,2 e 2 casos por 100 000 habitantes<sup>(1)</sup> e tem vindo a aumentar em provável relação com o envelhecimento da população, maior prevalência de doenças crónicas, imunossupressão, aumento dos procedimentos invasivos e cirurgias vertebrais<sup>(2)</sup>.

A causa mais comum de espondilodiscite é a disseminação hematogénica após bacteremia transitória ou sustentada, mas também pode ocorrer como consequência de infecção por contiguidade ou por inoculação direta. No adulto, a celularidade da medula óssea e o fluxo arterial lento e abundante tornam as vértebras particularmente vulneráveis à infecção. O envolvimento de segmentos vertebrais adjacentes ocorre como consequência da irrigação arterial axial, e o disco intervertebral é acometido por extensão direta, uma vez que é avascular. Na região lombar e cervical pode ocorrer por vezes disseminação venosa. A infecção não tratada pode progredir, formando abscessos para as estruturas adjacentes. Pode ainda evoluir para destruição de corpos vertebrais com colapso e compressão medular, levando, em último lugar, à paralisia, para a qual podem também contribuir eventos

isquémicos<sup>(1)</sup>. No nosso meio, os abscessos do músculo psoas ocorrem frequentemente como extensão de uma infecção adjacente intra-abdominal (como diverticulite, apendicite e doença de Crohn), retroperitoneal (como abscesso perirrenal), pélvica (complicação de partos vaginais) ou vertebral. Também pode ocorrer por via hematogénica<sup>(3)</sup>. Entre os fatores predisponentes, encontramos o sexo masculino, a idade avançada, a diabetes mellitus (entre outras causas de imunossupressão), o consumo de drogas por via endovenosa, a história recente de traumatismos ou procedimentos invasivos. Os agentes implicados são na sua maioria gram-positivos, sendo os gram-negativos relegados a cerca de 20% dos casos<sup>(4)</sup>.

O género *Citrobacter* pertence à família *Enterobacteriaceae*, ordem dos *Enterobacterales*, e compreende diferentes espécies de bacilos Gram-negativos, anaeróbios facultativos e flagelados com capacidade de utilização do citrato como fonte primária de carbono. São microrganismos ubíquos na água e no solo, podendo integrar, como comensais, o trato gastrointestinal do ser humano e de outros animais<sup>(4)</sup>.

São agentes pouco frequentes de infecção no indivíduo imunocompetente, calculando-se que sejam responsáveis por 3%

a 6% de todos os isolados de *Enterobacteriaceae*<sup>(5, 6)</sup>, sendo as estirpes mais comuns *Citrobacter freundii* e *Citrobacter koseri*<sup>(5, 7, 8)</sup>. As infecções por eles provocadas podem ter origem endógena, a partir da flora intestinal, ou exógena (fecal-oral, vertical, contacto e associado aos cuidados de saúde). Têm vindo a associar-se de forma crescente com patogenicidade no ser humano em diversos tipos de infecções, particularmente associados à debilidade do hospedeiro<sup>(9-12)</sup>.

Desde os anos 1970 que se reconhece o *Citrobacter koseri* como agente de meningite e abcessos cerebrais, particularmente em recém-nascidos, provocando doença com elevada letalidade. Apesar deste tropismo para o sistema nervoso central<sup>(13, 14)</sup>, o *Citrobacter koseri* encontra-se também envolvido em diversos tipos de infecções, destacando-se as infecções do trato urinário, intrabdominais, vasculares e oculares<sup>(15-18)</sup>. Embora seja muito raro, pode também estar associado a infecções osteoarticulares<sup>(19)</sup>. A sua relevância clínica está a aumentar sobretudo em casos associados à imunossupressão, mas demonstrou-se que pode provocar doença em jovens e sem comorbilidades conhecidas<sup>(20)</sup>. O *Citrobacter koseri* é um agente raro de espondilodiscite<sup>(21)</sup>.

A crescente emergência de resistências cromossómicas e mediadas por plasmídeos neste género limita as opções terapêuticas empíricas, colocando importantes desafios terapêuticos<sup>(22)</sup>.

Os autores apresentam o caso de uma espondilodiscite complicada por um abcesso do músculo psoas, numa doente jovem com antecedentes de psoríase apenas tratada com corticoterapia tópica potente.

### / Descrição do caso

Mulher de 39 anos, autónoma, com antecedentes de psoríase medicada e controlada apenas com betametasona tópica e calcipotriol, fistula e abcesso perianal em 2017 e colocação de *piercing* na orelha esquerda um mês antes do início dos sintomas. Sem outro contexto epidemiológico relevante. Avaliada em primeira consulta de Reumatologia após diversas idas a serviços de urgência, por quadro de seis semanas de evolução caracterizado por lombalgia, de início súbito após um levante, irradiada à região inguinal esquerda, com agravamento progressivo da intensidade e impotência funcional. A lombalgia apresentava ritmo inflamatório e com múltiplos despertares noturnos pela dor. A doente referia importante limitação para a realização das suas atividades da vida diária e persistência da dor apesar de toma de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e paracetamol. Negava febre, queixas urinárias, digestivas ou respiratórias. Sem antecedentes prévios de traumatismo ou lombalgia. Ao exame objetivo, encontrava-se hemodinamicamente estável e apirética, com mobilização dolorosa da coluna lombar em todos os planos e dor à palpação de todas as apófises espinhosas lombares. Sem déficits neurológicos. As manobras sacroilíacas eram positivas à esquerda, não apresentava dor ou

limitação das rotações das coxofemorais. O local do *piercing* apresentava exsudação serosa e os sinais inflamatórios estendiam-se a todo o pavilhão auricular esquerdo. Apresentava placas extensas e superficiais dispersas pelo tronco e membros superiores, hiperqueratose subungueal das unhas dos pés, em extensão e localização habituals de psoríase conhecida. Analiticamente apresentava 7.6 10<sup>3</sup> leucócitos/uL (5.0-10.0/uL), 71.3 % neutrófilos, hemoglobina de 10.7 g/dL (12-16 g/dL) (anemia normocítica/normocrómica), velocidade de sedimentação de 35 mm/h (2-20 mm/h), proteína C reativa de 7.00 mg/L (<5mg/L). Fazia-se acompanhar de tomografia computorizada (TC) que não apresentava alterações relevantes e ressonância magnética nuclear (RMN) da coluna lombar, com alteração do sinal dos corpos vertebrais de L3 e L4, do respetivo disco, do músculo psoas esquerdo, onde na sua região medial se definia uma formação ovalada de 3,1 cm de maior diâmetro (Figura 1). Assumiu-se o diagnóstico de espondilodiscite com abcesso paravertebral com extensão ao músculo psoas e foi internada para estudo e tratamento.

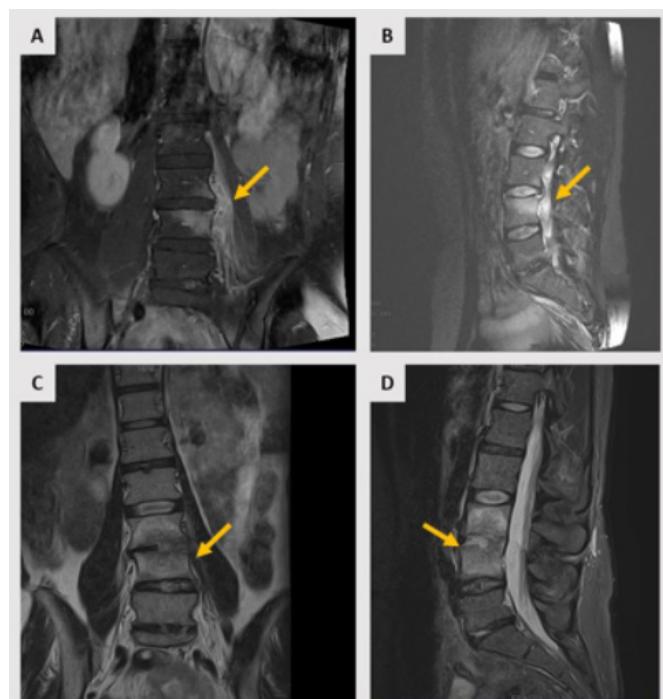


Figura 1 - (Imagens ao diagnóstico) – A) e B) RM de coluna lombar: "alterações no sinal dos corpos vertebrais L3 e L4, do respetivo disco, do músculo psoas e de uma formação oval paravertebral esquerda de 3,1 cm de diâmetro maior." C) e D) RM de coluna lombar: "redução assimétrica da predominância direita do espaço intervertebral L3-L4, com consequente escoliose de atitude de convexidade esquerda."

Dada a suspeita de o foco inicial ser o local do *piercing* e por ter estado em várias unidades hospitalares previamente, iniciou vancomicina com ajuste posterior aos níveis séricos após realização de biópsia óssea guiada por TC. Foi efetuada colheita de amostras para estudo microbiológico e anatopatológico, mas não foi possível realizar drenagem. O produto de biópsia óssea e pus revelou crescimento de *Citrobacter koseri* (resistente a ampicilina e sensível a amoxicilina/ácido clavulânico, cefotaxima, ceftazidima, gentamicina e timetropim/sulfametoxazol). O exame micobacteriológico resultou negativo e o DNA de *Mycobacterium tuberculosis* não foi detetado. Do estudo complementar, as uroculturas e hemoculturas (HC) foram negativas; a calprotectina fecal revelou um valor de 108.0 mg/kg e a serologia para *Brucella* foi negativa. Para o esclarecimento de potencial patologia inflamatória intestinal ou genitourinária que justificasse a origem do foco infecioso inicial, realizou TC toracoabdominopélvica, colonoscopia total, enteroressonância e ecografia endovaginal que não revelaram alterações.

Após isolamento de *Citrobacter koseri*, suspendeu a vancomicina e iniciou ceftriaxone 2 g/dia que cumpriu por 33 dias, enquanto permaneceu internada. A dor, inicialmente lombar esquerda evoluiu para quadro álgico semelhante à direita de difícil controlo até ao 21.º dia de internamento, sem complicações neurológicas associadas. Repetiu a RMN, que, além dos achados anteriores, revelou uma captação de contraste paravertebral à direita, indicando uma resposta inflamatória nos tecidos circundantes, sem sinais de complicações infeciosas da infecção inicial. Estas alterações eram compatíveis com a migração da dor assumida em contexto de postura antalgica que condicionou a contratura muscular. Iniciou tratamento analgésico com diversas classes farmacológicas, incluindo anti-inflamatórios e relaxantes musculares, e apresentou uma melhoria gradual da dor. Além disso, por indicação de Fisiatria, colocou colete *Knight Taylor* para estabilização e efeito analgésico durante 3 semanas, com

desmame progressivo durante mais 6 semanas. Relativamente ao *piercing*, este foi retirado e os sinais inflamatórios resolveram completamente na primeira semana de antibioterapia.

A doente teve alta com ciprofloxacina 750 mg de 12/12 h em ambulatório, cumprindo 12 semanas de antibioterapia no total, com boa tolerância. A RMN no final do tratamento mostrou redução assimétrica de predomínio direito do espaço intervertebral L3-L4, com consequente atitude escoliótica de convexidade esquerda. Clinicamente verificou-se desnível da bacia e escoliose compensatória. Teve alta da consulta da consulta de Infeciolegia e Neurocirurgia após término da terapêutica, mas mantém seguimento em consulta de Reumatologia. Não apresentou recidiva aos dois anos de seguimento, apenas mantém dor lombar residual (Figura 2).

### / Discussão

No caso descrito, face à clínica apresentada e sendo a espondilodiscite uma patologia pouco prevalente na faixa etária da paciente, o atraso do diagnóstico condicionou a progressão da inflamação ao músculo psoas. O diagnóstico foi estabelecido mediante RMN e confirmado pela histologia e microbiologia. Uma vez que a doente não apresentava HC positivas, o diagnóstico pela biópsia óssea guiada por TC realizada previamente ao início da antibioterapia foi crucial para a identificação do agente e do seu perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, tendo levado à identificação de um agente inusual.

No que diz respeito à origem do foco infecioso, foi excluída infecção urinária e ginecológica concomitante, não se podendo descartar uma infecção prévia. Não se evidenciou uma doença inflamatória intestinal ativa, doença neoplásica ou metabólica. Não foram identificados procedimentos invasivos para além da colocação do *piercing*, inicialmente interpretado como possível porta de entrada, mas com muito baixa probabilidade face ao

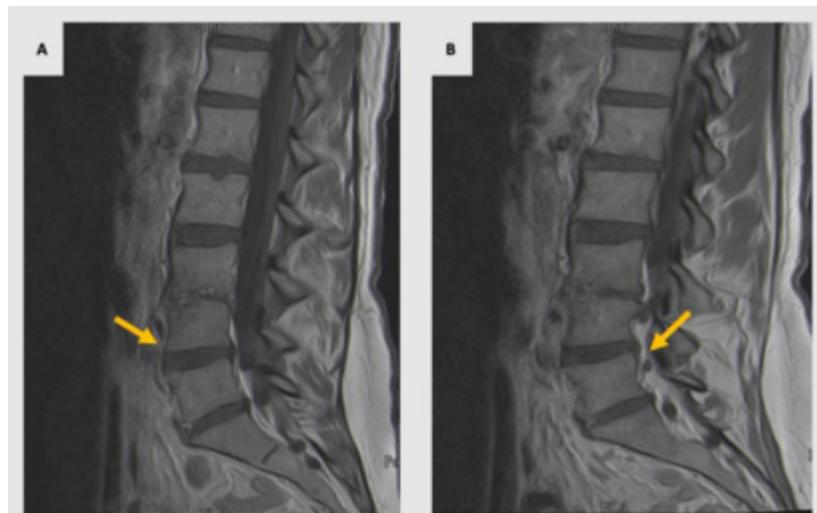


Figura 2 - (Imagens após 2 anos de seguimento) – A) e B) RM de coluna lombar: "Atualmente já não se identificam sinais de edema medular ósseo a nível dos corpos vertebrais de L3 e de L4. Atualmente, identifica-se apenas ligeiro realce na região das plataformas somáticas. No presente estudo não se identifica a massa pré e paravertebral hipercaptante após contraste presente anteriormente, face a L3-L4. O espaço intersomático vertebral L3-L4 encontra-se agora muito reduzido, com sinais de esclerose das plataformas. Em conclusão, atualmente não se identificam sinais de processo de espondilodiscite em curso."

isolamento obtido. Também não foram identificados fatores predisponentes para além da psoríase e do seu tratamento tópico. A aplicação de betametasona tópica, um corticoide potente, não deve exceder 30% da superfície corporal sem ultrapassar os 15 g/dia, durante 4 semanas consecutivas<sup>[23]</sup>. As reações sistémicas associadas à corticoterapia tópica são raras no adulto, mas podem ser graves. No entanto, não está descrita a sua associação a manifestações infeciosas sistémicas e apenas estão descritas a nível local<sup>[24]</sup>. Neste caso, considerando a ausência de outros fatores de risco, surge a dúvida se a extensão das lesões da doente e o uso prolongado e em doses excessivas do fármaco tópico poderiam ter levado à absorção de níveis potencialmente significativos, resultando em algum grau de imunossupressão com efeitos sistémicos.

A lombalgia hiperalgica não espectável nesta evolução motivou a repetição de exames de imagem para descartar eventuais complicações. Faz-se a ressalva de que estes exames não têm benefício noutras situações devido às alterações inflamatórias que se mantêm durante um elevado período de tempo, mesmo com boa evolução clínica.

A cobertura antibiótica ideal deve ter atividade frente ao microrganismo, de preferência atividade bactericida, e deve ter em consideração a penetração no local de infecção. A incidência da resistência dos isolados de *Citrobacter* spp. tem vindo a aumentar globalmente<sup>[20, 21]</sup>. A escolha da melhor antibioterapia para *Citrobacter* spp. é tradicionalmente desafiante, uma vez que este género apresenta cromossomicamente codificados genes de betalactamases do tipo Amp-C, que são fundamentalmente cefalosporinases, tendo baixa atividade hidrolítica contra cefepime e carbapenemes. Podem estar presentes constitutivamente como elementos cromossómicos de certo grupo de bactérias ou ser transferidos por elementos móveis, constituindo transmissão horizontal<sup>[23, 24]</sup>. Os genes de AmpC estão habitualmente presentes com baixa expressão, e esta pode ser indutível ou desreprimida, requerendo exposição a β-lactâmicos ou outros estímulos. Vários

antibióticos β-lactâmicos têm risco relativamente alto de indução de genes de ampC. Alguns microrganismos conseguem hidrolisar ditos antibióticos com níveis basais de AmpC, sendo que outros podem apresentar hiperexpressão destas enzimas devido a mutações adicionais. O ceftriaxone é considerado um indutor fraco de AmpC; inicialmente resulta num teste de sensibilidade a antibióticos com padrão fenotípico de sensibilidade, mas a sua suscetibilidade à hidrólise condiciona a emergência de resistências durante o tratamento, o que o torna pouco eficaz no tratamento destes agentes, em particular em terapêuticas de duração prolongada<sup>[23, 24]</sup>.

Relativamente ao género *Citrobacterspp.*, o *Citrobacter freundii* possui AmpC cromossomicamente, enquanto o *Citrobacter koseri* não apresenta. Assim, este risco não se aplica a este agente<sup>[25]</sup>, podendo neste caso ser utilizado o ceftriaxone como opção aceitável com segurança, se o TSA revelar sensibilidade, evitando a utilização desnecessária de fármacos de espectro mais alargado<sup>[25]</sup>. As fluoroquinolonas não são indutoras de AmpC e também não são substratos para hidrólise por AmpC, sendo, portanto, eficazes se não existirem outros mecanismos de resistência subjacentes, apresentando boa penetração óssea, atividade a nível de biofilme e boa biodisponibilidade oral<sup>[26]</sup>.

A duração da antibioterapia da espondilodiscite não está bem definida, mas consensualmente deve incluir pelo menos 6 semanas<sup>[27]</sup> e o seu prolongamento deve ter em consideração o risco individual de recidivas, que aumenta na presença de abscessos paravertebrais ou do músculo psoas não drenados completamente<sup>[28]</sup>. Nos doentes de baixo risco, parece não haver vantagem no prolongamento da mesma face a regimes mais longos<sup>[29]</sup>. Neste caso, a evolução foi lenta mas favorável, muito provavelmente devido à ausência de drenagem eficaz, sem que houvesse falência do tratamento conservador ou instabilidade biomecânica que justificasse procedimentos adicionais, tendo apenas prolongado a duração da terapêutica.

## / Referências

1. Cheung WY, Luk KDK. Pyogenic spondylitis. *International Orthopaedics (SICOT)* 36, 397–404 (2012). DOI: 10.1007/s00264-011-1384-6
2. Lang S, Walter N, Schindler M, Baertl S, Szymski D, Loibl M, Alt V, Rupp M. The Epidemiology of Spondylodiscitis in Germany: A Descriptive Report of Incidence Rates, Pathogens, In-Hospital Mortality, and Hospital Stays between 2010 and 2020. *J Clin Med.* 2023 May 9;12(10):3373. doi: 10.3390/jcm12103373. PMID: 37240479; PMCID: PMC10219516.
3. Mallick IH, Thoufeeq MH, Rajendran TP. Iliopsoas abscesses. *Postgrad Med J.* 2004 Aug;80(946):459–62. doi: 10.1136/pgmj.2003.017665. PMID: 15299155; PMCID: PMC1743075.
4. Kus JV. (2007). *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference || Infections due to Citrobacter and Enterobacter*, pages 1–12; 2007. DOI:10.1016/B978-008055232-3.60868-2
5. Maraki S, et al. In vitro susceptibility and resistance phenotypes in contemporary *Citrobacter* isolates in a University Hospital in Crete, Greece. *Infect Dis (Lond).* 2017 Jul;49(7):532–539. DOI: 10.1080/23744235.2017.1297896.
6. Samonis G, et al. *Citrobacter* infections in a general hospital: characteristics and outcomes. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* vol. 28,1 (2009): 61–8. DOI:10.1007/s10096-008-0598-z
7. Arens S, Ludo V. Differentiation and susceptibility of *Citrobacter* isolates from patients in a university hospital. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 3,1 (1997): 53–57. DOI:10.1111/j.1469-0691.1997.tb00251.x
8. Mohanty S, et al. *Citrobacter* infections in a tertiary care hospital in Northern India. *The*

- Journal of infection* vol. 54,1 (2007): 58-64. DOI: 10.1016/j.jinf.2006.01.015
9. Gupta M, et al. *Citrobacter koseri*: an unusual cause of pyogenic liver abscess. *BMJ Case Rep.* 2013 Mar 15;2013: bcr2013008974. doi: 10.1136/bcr-2013-008974. PMID: 23505286; PMCID: PMC3618832.
10. Fernando SL, Lehmann P. Bugs on film: the presence of bacterial rods (*Citrobacter koseri*) on a routine blood film in a septic immunocompromised patient with a femoral vein line. *Indian journal of pathology & microbiology* vol. 54,4 (2011): 840-1. DOI:10.4103/0377-4929.91547
11. Kluger N, et al. *Citrobacter koseri* cellulitis during anti-CD20 monoclonal antibody (ofatumumab) treatment for B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Acta dermatovenereologica* vol. 90,1 (2010): 99-100. DOI:10.2340/00015555-0762
12. Pennington K, Van Zyl M, Escalante P. *Citrobacter koseri* Pneumonia as Initial Presentation of Underlying Pulmonary Adenocarcinoma. *Clin Med Insights Case Rep.* 2016 Oct 6; 9:87-89. DOI: 10.4137/CCRep. S40616. PMID: 27746678; PMCID: PMC5054941.
13. Gross RJ, Rowe B, Easton JA. Neonatal meningitis caused by *Citrobacter koseri*. *J Clin Pathol.* 1973 Feb;26(2):138-9. DOI: 10.1136/jcp.26.2.138. PMID: 4696833; PMCID: PMC477669.
14. Rodrigues J, Rocha D, Santos F, João A. Neonatal *Citrobacter koseri* Meningitis: Report of Four Cases. *Case Rep Pediatr.* 2014; 2014:195204. DOI: 10.1155/2014/195204. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24716069; PMCID: PMC3971854.
15. Juell CB, Harp TB, Eberly MD. *Citrobacter koseri* Renal Abscess in an Adolescent. *Pediatr Infect Dis J.* 2024 May 29. DOI: 10.1097/INF.0000000000004405. Epub ahead of print. PMID: 38808974.
16. Xian M, et al. Severe asthma patient with secondary *Citrobacter koseri* abdominal infection: first case report and review of the literature. *Gut Pathog.* 2023 Oct 25;15(1):49. DOI: 10.1186/s13099-023-00574-9. PMID: 37880761; PMCID: PMC10601122.
17. Lee D, Godfrey R, Hyde J, James R. An ascending aortic mass infected with *Citrobacter koseri* in a young woman. *Clin Med (Lond).* 2020 Jan;20(1):92-94. DOI: 10.7861/clinmed.2019-0290. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31704728; PMCID: PMC6964174.
18. Ortega-Prades G, et al. *Citrobacter koseri*, an unusual exogenous endoftalmitis. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2024 Feb;99(2):82-86. DOI: 10.1016/j.oftale.2024.01.002. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38211828.
19. Kwaees TA, Hakim Z, Weerasinghe C, Dunkow P. Musculoskeletal infections associated with *Citrobacter koseri*. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016 Sep;98(7):446-9. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0209. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27412805; PMCID: PMC5210019.
20. Ariza-Prata MA, et al. Community-Acquired Pneumonia and Empyema Caused by *Citrobacter koseri* in an Immunocompetent Patient. *Case Rep Pulmonol.* 2015; 2015:670373. DOI: 10.1155/2015/670373. Epub 2015 Nov 8. PMID: 26634165; PMCID: PMC4655040.
21. Ramachandran K, Patel Y, Prasad Shetty, Y. *Citrobacter Koseri* as a Rare Cause of Hematogenous Pyogenic Spondylodiscitis in Young Adult – A Case Report. *Journal of Orthopaedic Reports.* 1. DOI: 10.1016/j.jorep.2022.03.005.
22. Jabeen I, Islam S, Hassan AKM, Tasnim Z and Shuvo SR (2023) A brief insight into *Citrobacter* species – a growing threat to public health. *Front. Antibiot.* 2:1276982. DOI: 10.3389/frabi.2023.1276982.
23. Betametasona + calcipotriol. (2022). Resumo das Características do Medicamento. Infarmed. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed>.
24. Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J.* 2014 Oct;5(4):416-25. DOI: 10.4103/2229-5178.142483. PMID: 25396122; PMCID: PMC4228634.
25. Osei Sekyere J, Reta MA. Global evolutionary epidemiology and resistome dynamics of *Citrobacter* species, *Enterobacter hormaechei*, *Klebsiella variicola*, and *Proteae* clones. *Environ Microbiol.* 2021 Dec;23(12):7412-7431. DOI: 10.1111/1462-2920.15387. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33415808.
26. Arana DM, et al. Spanish Antibiotic Resistance Surveillance Programme Collaborating Group. Carbenem-resistant *Citrobacter* spp. isolated in Spain from 2013 to 2015 produced a variety of carbapenemases including VIM-1, OXA-48, KPC-2, NDM-1 and VIM-2. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Dec 1;72(12):3283-3287. DOI: 10.1093/jac/dkx325. PMID: 29029114.
27. Christopher D. (2021). Review of AmpC Beta-Lactamases in the Enterobacterales – Answers to Common Questions. *Clinical Microbiology Newsletter*, DOI: 10.1016/j.clinmicnews.2021.05.001
28. Underwood S, Avison MB. *Citrobacter koseri* and *Citrobacter amalonaticus* isolates carry highly divergent beta-lactamase genes despite having high levels of biochemical similarity and 16S rRNA sequence homology. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jun;53(6):1076-80. DOI: 10.1093/jac/dkh235. Epub 2004 May 5. PMID: 15128725.
29. Hardy ME, et al. Leveraging stewardship to promote ceftriaxone use in severe infections with low- and no-risk AmpC Enterobacterales. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023 Nov 15;67(11): e0082623. DOI: 10.1128/aac.00826-23. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37882541; PMCID: PMC10649093.
30. Deveci A, Coban AY. Optimum management of *Citrobacter koseri* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Sep;12(9):1137-42. DOI: 10.1586/14787210.2014.944505. Epub 2014 Aug 2. PMID: 25088467.
31. Berbari EF, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 61,6 (2015): e26-46. DOI: 10.1093/cid/civ482
32. Park KH, et al. Optimal Duration of Antibiotic Therapy in Patients With Hematogenous Vertebral Osteomyelitis at Low Risk and High Risk of Recurrence. *Clin Infect Dis.* 2016 May 15;62(10):1262-1269. DOI: 10.1093/cid/ciw098. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26917813.
33. Bernard L, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)* vol. 385,9971 (2015): 875-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61233-2