CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Um caso de abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae*

One case of liver abscess caused by Klebsiella pneumoniae

/ H. V. Dias[1] / I. Miguel[2] / A. C. Braga[3] / M. F. Roque[4]

[1] Interna de Formação Específica de Medicina Interna
[2] Interna de Formação Específica de Oncologia Médica
[3] Interna do Ano Comum
[4] Assistente Graduada de Medicina Interna

Instituição:
Serviço de Medicina III – Hospital de Santarém, EPE

Correspondência:
Helena Vieira Dias
Hospital de Santarém, EPE
Serviço de Medicina III
Avenida Bernardo Santareno
2005-177 Santarém
Telemóvel: +351 96 349 87 09
e-mail: lenajudite@gmail.com

Artigo recebido em
2012-08-31

Artigo aceite para publicação em
2013-01-10

/ Resumo

Introdução: A *Klebsiella pneumoniae* é frequentemente responsável por infecções do trato urinário, septicémias, pneumonias e infecções intra-abdominais adquiridas em meio hospitalar. Embora os abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae* sejam raros, este é um agente emergente e com características particulares.
Objetivos: Análise de processo clínico relativo a um caso de abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae* com disseminação metastática, e respectiva revisão bibliográfica do tema.
Métodos: Caso clínico referente a uma mulher, de 70 anos, com história de internamento recente no serviço de cirurgia por icterícia obstrutiva tendo efectuado colangiopancreatografia retrógada endoscópica com litotrícia e extração de múltiplos cálculos. Duas semanas após alta hospitalar recorre ao serviço de urgência por mal-estar geral, anorexia e febre elevada. A investigação clínica revelou múltiplos abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae*. Durante o internamento surgem alterações neurológicas agudas, que se concluiu serem abcessos cerebrais resultado de disseminação hematogénea para o cérebro. A doente efectuou seis semanas de terapêutica com Ceftriaxone endovenoso seguido de Cefuroxima oral com resolução total do quadro clínico.
Resultados/Conclusões: Os abcessos hepáticos e cerebrais representam uma patologia associada a uma morbilidade e mortalidade elevadas, porém, o seu diagnóstico e tratamento precoce permite muitas vezes a resolução dos mesmos. O médico deve estar atento para a possibilidade de disseminação hematogénea.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*; abcesso; fígado; cérebro.

/ Abstract

Introduction: *Klebsiella pneumoniae is often responsible for urinary tract infections, septicemia, pneumonia and intra-abdominal infections acquired in hospitals. Although Klebsiella pneumoniae liver abscesses are rare, this is an emerging agent with specific characteristics.*
Objectives: *Analysis of clinical records on a patient hospitalized for Klebsiella pneumoniae liver abscess with metastatic spread, with literature review related to the topic.*

Methods: *Case report concerning a woman, 70 years, with a history of recent hospitalization in surgery service for obstructive jaundice with endoscopic retrograde cholangiopancreatography performed with lithotripsy and extraction of multiple calculus. Two weeks after discharge refers to the emergency department by general malaise, anorexia and high fever. Clinical investigation revealed multiple liver abscesses caused by Klebsiella pneumoniae. During hospitalization she began sudden neurological changes, the result of metastatic spread to the brain. The patient made six weeks of therapy with intravenous cephtriaxone followed by oral cefuroxyme with resolution of neurological deficits.*
Results/Conclusions: *Liver abscesses represent an illness with high morbidity and mortality however, their early diagnosis and treatment often allows the resolutions of them. The physician should be alert to the possibility of hematogenous spread.*

Key-words: *Klebsiella pneumoniae; abscess; liver; brain.*

/ Introdução

Até finais do século passado, a *Escherichia coli* constituía o principal microrganismo associado à formação de abcessos hepáticos. Recentemente, tem-se verificado uma incidência crescente de abcessos hepáticos causados por *Klebsiella pneumoniae* constituindo, neste momento, o principal agente patogénico na Ásia e países do Oriente[1, 2, 3].

Os abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae* podem ser definidos como primários quando estão ausentes fatores predisponentes intra-abdominais, tais como, história de doença hepatobiliar, patologia colorrectal, cirurgia intra-abdominal ou trauma, identificando-se maioritariamente, neste caso, um isolado monomicrobiano, ao contrário do que se verifica nos abcessos secundários, frequentemente polimicrobianos e consequentes, geralmente, a doença hepatobiliar ou infecção intra-abdominal[4, 5, 6].

Doentes com algum grau de imunossupressão, nomeadamente, com diagnóstico de diabetes mellitus, cancro, doença pulmonar obstrutiva crónica, história de alcoolismo e sob corticoterapia, demonstram risco acrescido para infecção por *Klebsiella pneumoniae*. No entanto, ainda não existe consenso em considerar estas patologias como factores de risco independentes para a infecção metastática[6, 7]. Sabe-se ainda que os abcessos primários são causados por isolados mais virulentos, quando comparados com outros isolados do mesmo agente etiopatogénico[8].

As manifestações clínicas dos abcessos hepáticos, causados por este agente etiológico, são semelhantes às dos restantes abcessos hepáticos piogénicos[6]. No entanto, ao contrário dos abcessos hepáticos causados por outros agentes, os causados por *Klebsiella pneumoniae são frequentemente* solitários e com particularidades à observação por técnicas de imagem[6].

Apesar dos avanços terapêuticos, os abcessos hepáticos estão ainda associados a uma taxa de mortalidade que varia entre 6 a 19,6%. O choque séptico é a principal complicação, seguido de ruptura dos abcessos e da embolização séptica, também designada de disseminação metastática. Só uma minoria de doentes com abcessos hepáticos primários por *Klebsiella pneumoniae* apresenta infecção metastática, sendo as manifestações mais frequentes a endoftalmite, a meningite e os abcessos cerebrais. No entanto, foram já descritas outras manifestações, como espondilite e discite lombar e cervical, embolia pulmonar de natureza séptica, abcessos pulmonares, do psoas, e esplénico, fasceíte necrotizante e osteomielite[4, 6, 9, 10].

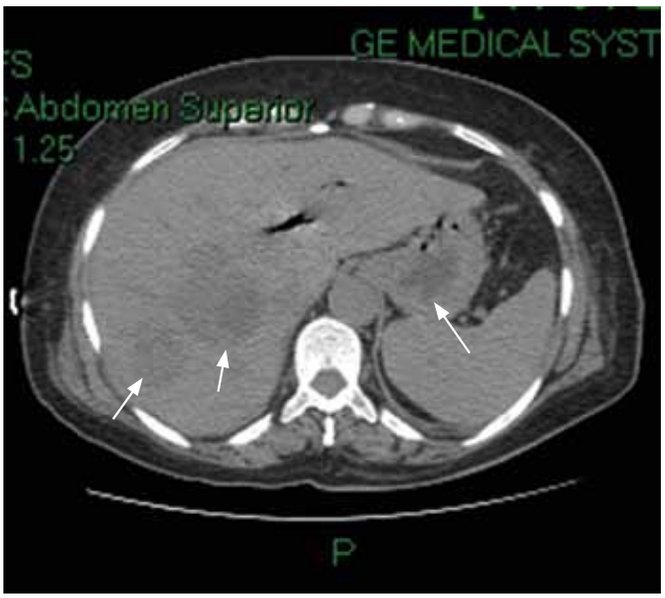


Figura 1: Imagem da primeira TC Abdominal efectuada durante o internamento, em corte transversal. É possível distinguir na imagem lesões compatíveis com abecessos – setas.

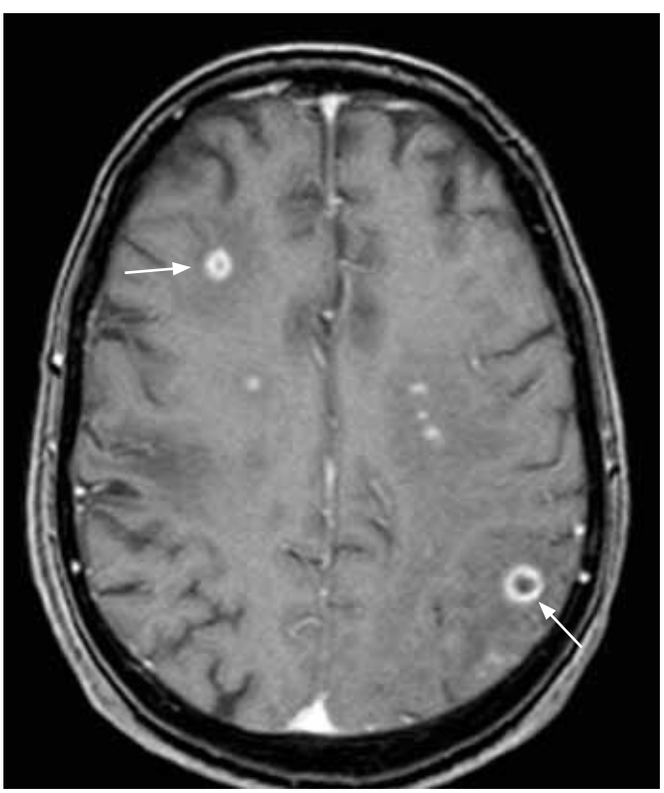


Figura 2: Imagem da primeira RM-CE efectuada durante o internamento, em corte transversal. É possível visualizar a existência de lesões compatíveis com abcessos cerebrais – setas. De realçar o halo de edema que circunda as lesões.

Entre os abcessos hepáticos piogénicos, são os primários por *Klebsiella pneumoniae* os que, com mais frequência, estão implicados em situações de infecção metastática[4]. A infecção pelo serotipo K1, o mais virulento, assim como a presença de isolados positivos para o gene *magA*, o gene *rmpA* e a co-presença do gene *magA* com o sistema de recaptação de ferro *kfu*, constituem factores preditivos importantes para a infecção metastática[10-13].

Neste artigo, descreve-se um caso clínico de abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae* com disseminação metastática para o cérebro. Procede-se a uma revisão das principais características destes abcessos, comparando-os com aqueles causados por outras bactérias.

/ Caso Clínico

Indivíduo do sexo feminino, 70 anos de idade, raça caucasiana, viúva, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial, dislipidemia, asma brônquica, insuficiência cardíaca classe III da New York Heart Assiciantion (NYHA), obstipação crónica e litíase vesicular, internada recentemente no serviço de cirurgia por quadro de icterícia obstrutiva, tendo sido submetida a Colangiopancreatografia Retrógada Endoscópica (CPRE), com consequente litotrícia e extração de múltiplos cálculos. Duas semanas após alta médica, a doente recorreu ao serviço de urgência do mesmo hospital por febre alta (38,5-39,5ºC), anorexia e mal-estar geral com dois dias de evolução. Ao exame objetivo apresentava-se ictérica, com abdómen doloroso à palpação profunda do hipocôndrio direito, sem defesa, sem Murphy vesicular ou sinal de Bloomberg. Dos exames complementares de diagnóstico realizados no serviço de urgência destacou-se a presença de leucocitose de 20300 células/mm3, neutrofilia de 82%, e proteína C reactiva de 32 mg/dL. Sem alterações sugestivas de citólise hepática (aspartato aminotransferase de 26 U/L, alanina aminotransferase de 14 U/L, bilirrubina total de 0,6 mg/dL, bilirrubina directa de 0,4 mg/dL, fosfatase alcalina de 180 U/L e gamaglutamil transpeptidase de 94 U/L). A ecografia abdominal revelou imagens sugestivas de abcessos hepáticos, o de maiores dimensões com 57 mm de diâmetro. A doente foi internada com o diagnóstico de abcessos hepáticos secundários a procedimento invasivo (a CPRE) e iniciou antibioticoterapia com piracilina/tazobactam 4,5gr EV de 8/8h após colher hemoculturas para aeróbios e anaeróbios, urocultura (cujos resultados foram negativos), e foi ainda realizada Tomografia Computorizada (TC) abdominal para confirmação e caracterização dos abcessos, sendo colocados dois cateteres para drenagem com colheita de material para bacteriologia (Figura 1).

Ao quarto dia de internamento, a doente sofreu episódio convulsivo com manifestações tónico-clónicas associado ao aparecimento de afasia, parésia do hemicorpo direito com predomínio braquial (força muscular grau 3). A TC crâniencefálica revelou hipodensidades de localização cerebelosa inferior direita, occipital inferior direita e temporal posterior

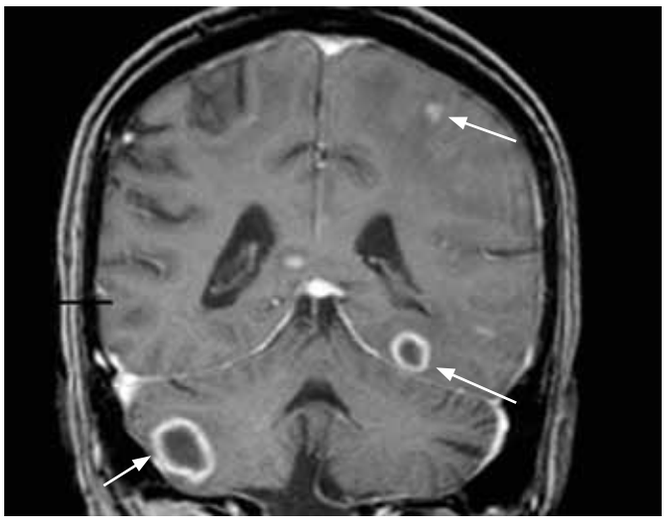


Figura 3: Imagem da primeira RM-CE efectuada durante o internamento, em corte frontal. É possível visualizar a existência de lesões compatíveis com abcessos cerebrais – setas.

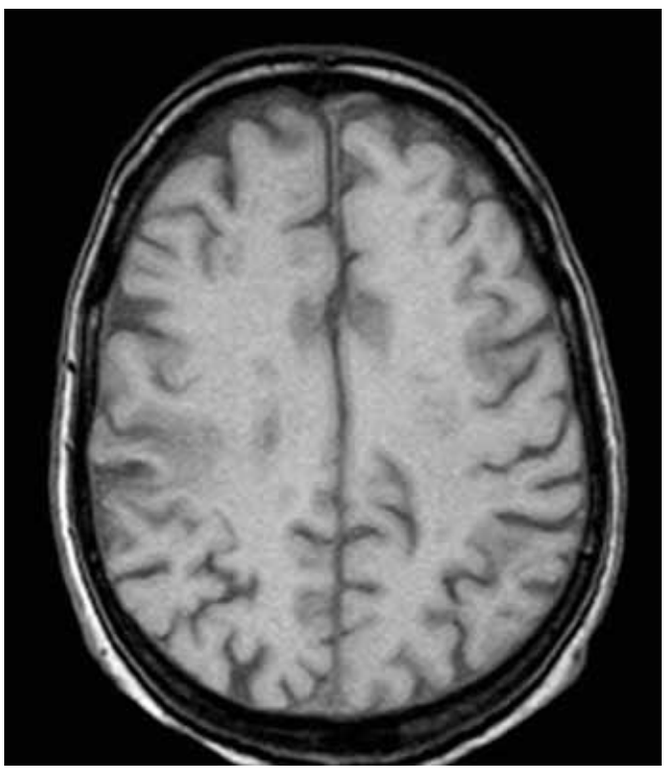


Figura 4: Imagem da RM-CE de controlo efectuada um ano após o diagnóstico de abcessos cerebrais, em corte transversal e nível sobreponível ao da figura 1.

esquerda sugestivas de abcessos cerebrais, que foram confirmadas com a realização de Ressonância Magnética Crâniencefálica (RM-CE) (Figuras 2 e 3).

Tendo em conta a hipótese diagnóstica de abcessos hepáticos com disseminação cerebral hematogénea, foi realizado ecocardiograma trans-esofágico, o qual não mostrou alterações.

Obteve-se entretanto o resultado do estudo microbiológico do líquido dos abcessos hepáticos, que revelou positividade para o agente *Klebsiella pneumoniae*, sensível, entre outros antibióticos, ao Ceftriaxone.

Após discussão do caso clínico com especialistas em Neurologia e Neurocirurgia, decidiu-se efetuar terapêutica com Dexametasona 15 mg/dia durante dez dias, seguido de "desmame" para melhoria do edema cerebral associado, e iniciar Ceftriaxone EV 4g/dia (dose meníngea), que efectuou durante seis semanas.

Ao 10º dia de Ceftriaxone, por ausência de saída de conteúdo pelos drenos, foi realizada ecografia abdominal de controlo, verificando-se resolução quase total dos abcessos hepáticos pelo que foram removidos os drenos.

Ao longo do internamento assistiu-se a uma regressão progressiva dos défices motores, repetindo-se RM-CE de reavaliação ao 32º dia de antibioticoterapia com Ceftriaxone EV, a qual mostrou igualmente uma regressão franca dos abcessos cerebrais.

A doente teve alta médica ao 60º dia de internamento/42º dia de antibioticoterapia com indicação para manter Cefuroxima axetil 500 mg *per os* de 12/12h até posterior reavaliação, em consulta externa de Medicina Interna.

Um mês após alta médica, a doente é reavaliada em consulta, apresentando-se assintomática, com bom estado geral, sem défices neurológicos ou outras sequelas, tendo retomado as suas atividades de vida diária. Na RM-CE de controlo que realizou em ambulatório verificou-se regressão completa dos abcessos pré-existentes com imagens compatíveis com lesões cicatriciais, pelo que se decidiu suspender a toma de antibiótico. Nas consultas subsequentes a doente manteve-se sempre assintomática.

Um ano após o evento, a doente teve alta da consulta externa com RM-CE e abdominal revelando as mesmas lesões cicatriciais (Figuras 4, 5 e 6).

/ Discussão

A *Klebsiella pneumoniae* é o principal agente patogénico de abcessos hepáticos na Ásia e países do Oriente, de tal modo que, a etnia asiática já é considerada um fator de risco independente para o seu aparecimento. Porém, na última década, tem-se observado um crecimento da prevalência deste agente nos países ocidentais, surgindo já, em algumas casuísticas, como principal agente etiológico, seguido da *Escherichia coli* [1].

Para além da etnia asiática, outro fator de risco associado ao aparecimento deste tipo de abcessos é a presença de diabetes mellitus. Um estudo elaborado por Hui *et al* [14] concluiu que 52% dos doentes com diagnóstico de abcessos hepáticos por este

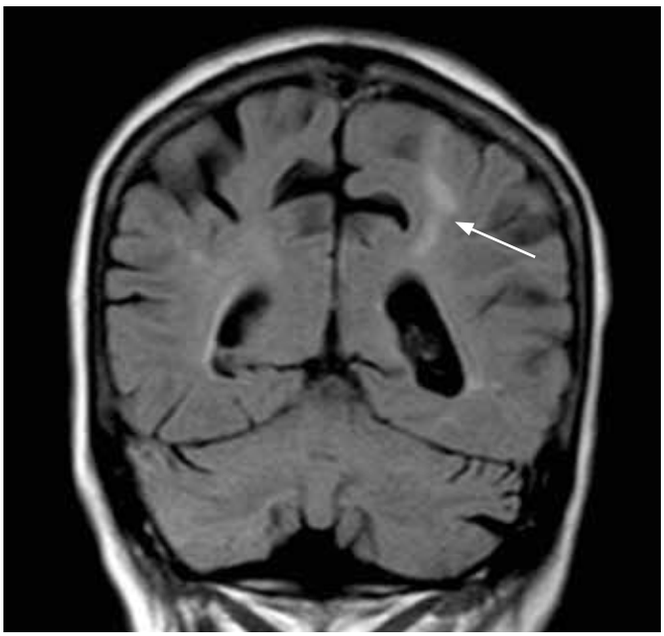


Figura 5: Imagem da RM-CE de controlo efectuada um ano após o diagnóstico de abcessos cerebrais, em corte frontal e nível sobreponível ao da figura 1. É possível visualizar o tecido cicatricial – seta.

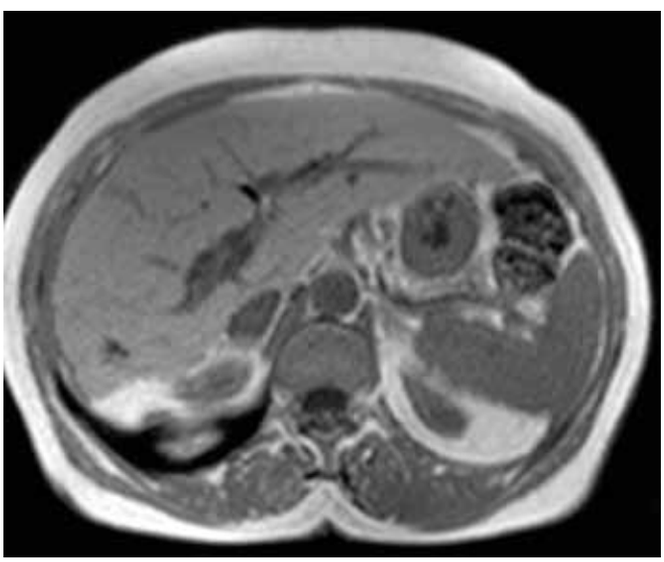


Figura 6: Imagem da RM-Abdominal de controlo efectuada um ano após o diagnóstico de abcessos cerebrais, em corte transversal, não se detectando qualquer lesão hepática.

agente tinham diagnóstico de diabetes mellitus, ao contrário dos restantes doentes com diferente agente etiopatogénico em que apenas 18% apresentava nos seus antecedentes esta patologia. Neste mesmo estudo, co-existia história de patologia das vias biliares em 22% dos doentes com abcessos por *Klebsiella pneumoniae*, contra os 48% dos abcessos por outros agentes[1, 14-16].

Ecograficamente, os abcessos por *Klebsiella pneumoniae* também apresentam, muitas vezes, características particulares, apresentando-se sob a forma de lesões com limites irregulares, septados, de conteúdo sólido, confundindo-se, por vezes, com lesões tumorais. Estas particularidades devem-se ao fato dos abcessos serem constituídos por material quase sem liquefação, uma vez que a *Klebsiella pneumoniae* é particularmente resistente à fagocitose[1, 3, 14].

O serotipo K1 e um gene codificador de uma proteína da membrana externa desta bactéria, designado de gene *magA*, parecem contribuir para a resistência ao processo fagocítico. Assim, num doente diabético, que já pela sua patologia de base apresenta alterações funcionais do processo de fagocitose, a *Klebsiella pneumoniae*, com os seus mecanismos de virulência, consegue proliferar de forma mais eficaz[11, 14, 16, 17].

Assim, a resistência à fagocitose contribui para que este agente esteja também associado a maior probabilidade de disseminação metastática do que os restantes agentes (22% vs 9% dos casos). Os principais locais de disseminação são os olhos, meninges e cérebro[4, 14, 16].

O tratamento de eleição consiste na drenagem precoce por via percutânea dos abcessos associado a antibioterapia de longo curso como foi realizado no caso apresentado. O antibiótico de eleição é um *ß-lactâmico de largo espetro*, como por exemplo, piperacilina-tazobatam. Alguns autores defendem a associação com um aminoglicosídeo, uma vez que, embora estes fármacos *não penetrem de forma eficaz nos abcessos*, parecem estar associados a um menor número de manifestações metastáticas. Após realização do teste de sensibilidade aos antibióticos, o tratamento deve ser adequado ao resultado obtido. A drenagem por via cirúrgica deve ser considerada em casos particulares, nomeadamente nos casos de múltiplos abcessos e/ou falha na resposta terapêutica à drenagem percutânea[1, 14, 15].

Relativamente às complicações metastáticas decorrentes de abcessos hepáticos, os abcessos cerebrais constituem uma das complicações mais temidas, tendo em conta que, a *Klebsiella pneumoniae*, para além de estar associada a maior taxa de metastização, parece também ter uma maior capacidade de provocar focos múltiplos[17, 18].

Os abcessos cerebrais estão associados a uma taxa de mortalidade de cerca de 8,3% mas, curiosamente, o estado geral do doente é mais importante que o número ou dimensão dos abcessos cerebrais para o prognóstico. As principais formas de manifestação são as cefaleias, os vómitos e a febre. Porém, embora com menor frequência, a primeira manifestação pode ocorrer sob a forma de défices neurológicos, tal como foi evidente no caso clínico apresentado, com o aparecimento súbito de hemiparesia direita de predomínio braquial associado a episódio convulsivo[10, 19].

Ainda não existem *guidelines* relativas ao tratamento dos abcessos cerebrais. No entanto, o estado geral do doente, as características

imagiológicas, nomeadamente o número e localização das lesões, e a resposta à terapêutica, constituem aspectos importantes a levar em conta na atitude terapêutica. Thung-Ming *et al*[18] consideram que o tratamento de eleição deve ser cirúrgico, seguido de 6 semanas de antibioticoterapia endovenosa, se lesões com diâmetro superior a 3 cm ou se provocarem efeito de massa. Se tal não ocorrer, o tratamento antibiótico deverá constituir a abordagem de primeira linha. No entanto, se após 2 semanas de antibioticoterapia se verificar um aumento das lesões ou, se após 3 a 4 semanas estas não apresentarem qualquer tipo de evolução, será necessária intervenção cirúrgica. Porém, já Ranjith *et al* [19] defendem que o tratamento cirúrgico seguido de antibioticoterapia deve constituir, sempre que possível, a primeira linha de tratamento, inclusivamente nos casos de abcessos cerebrais múltiplos, com aspiração do foco infeccioso de maiores dimensões[18-19]. No nosso caso não se optou por medidas invasivas pois concluiu-se que os riscos de um procedimento neurocirúrgico numa doente idosa, com múltiplas patologias de base, e com múltiplos focos de abcessos seriam superiores aos possíveis benefícios. Para além disso, há que ter sempre em conta a experiência e respectiva casuística de cada centro clínico neste tipo de intervenções antes de optar por procedimentos invasivos como uma aspiração cirúrgica de abcessos localizados no sistema nervoso.

O esquema de antibioticoterapia escolhido deve abranger os principais microrganismos responsáveis pelo aparecimento dos abcessos, ou seja, as espécies de *Streptococcus* e bactérias Gram negativas, até que o resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos seja conhecido. Em Taiwan, e tendo em conta a alta prevalência de bacteriémia por *Klebsiella pneumoniae*, o esquema aconselhado para qualquer caso de abcessos cerebrais, independentemente dos antecedentes pessoais, é o de uma cefalosporina de terceira geração em dose meníngea associado a metronidazol. O *follow up* deste tipo de complicações deve ser feito recorrendo a TC-CE, a realizar semanalmente ou bissemanalmente, para avaliação da resposta terapêutica. A taxa de cura ronda os 90%[17-19].

/ Conclusão

Perante um quadro clínico compatível com abcesso hepático piogénico, ecografia com lesões tumorais, especialmente em doentes com algum estado de imunossupressão, sendo a diabetes mellitus um fator predisponente importante, o médico, independentemente da especialidade, deverá estar sensibilizado para a possibilidade de se tratar de um abcesso hepático por *Klebsiella pneumoniae*, pela sua prevalência crescente, pesquisando a possibilidade de disseminação metastática.

O presente caso clínico realça o facto de, mesmo em casos graves de infecção por *Klebsiella pneumoniae*, ser possível alcançar sucesso terapêutico desde que o diagnóstico seja efetuado atempadamente e a antibioticoterapia adequada iniciada precocemente.

/ Referências Bibliográficas

1. Casella F, Finazzi L, Repetti V, et al. "Liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae*: two case reports". *Cases J* 2009; 2:6879.

2. Rahimian J, Wilson Tin, Oram V, et al. "Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality". *Clin Infect Dis* 2004; 39:1654-1659.

3. Chen SC; Wu WY; Yeh CH; et al. "Comparison of Escherichia coli and *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses". *Am J Med Sci* 2007; 334:97-105.

4. Fang CT, Lai SY, Yi WC, et al. "*Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess". *Clin Infect Dis* 2007; 45:284.

5. Yu WL, Ko WC, Cheng KC, et al. "Association between *rmpA* and *magA* genes and clinical syndromes caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan". *Clin Infect Dis* 2006; 42:1351.

6. Wang JH, Liu YC, Lee SS, et al. "Primary liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan". *Clin Infect Dis* 1998; 26:1434.

7. Fung CP, Chang FY, Lee SC, et al. "A global emerging disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis?" *Gut* 2002; 50:420.

8. Yu VL, Hansen DS, Ko WC, et al. "Virulence characteristics of *Klebsiella* and clinical manifestations of *K. pneumoniae* bloodstream infections". *Emerg Infect Dis* 2007; 13:986.

9. Nadasy KA, Domiati-Saad R, Tribble MA. "Invasive *Klebsiella pneumoniae* syndrome in North America". *Clin Infect Dis* 2007; 45:e25.

10. Chong VH, Zainal-Abidin Z, Hassan H et al. "Rare complications of pyogenic liver abscess". *Singapore Med J* 2010; 51(10):e169-e172.

11. Fang CT, Chuang YP, Shun CT, et al. "A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications". *J Exp Med* 2004; 199:697.

12. Ma LC, Fang CT, Lee CZ, et al. "Genomic heterogeneity in *Klebsiella pneumoniae* strains is associated with primary pyogenic liver abscess and metastatic infection". *J Infect Dis* 2005; 192:117.

13. Lee SS, Chen YS, Tsai HC, et al. "Predictors of septic metastatic infection and mortality among patients with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess". *Clin Infect Dis* 2008; 47:642.

14. Hui JYH, Yang MKW, Cho DHY, et al. "Pyogenic Liver Abscesses Caused by *Klebsiella pneumoniae*: US Appearance and Aspiration Findings". *Radiology* 2007; 242(3):769-776.

15. Steven-Hui BH. "Review of Hepatic Abscess From *Klebsiella pneumoniae* – An Association With Diabetes Mellitus and Septic Endophthalmitis". *West J Med* 1995; 165:220-224.

16. Doud MS, Grimes-Zeppegno R, Molina E, et al. "A k_2A-positive *Klebsiella pneumoniae* causes liver and brain abscess in a Saint Kitt's man". *Int J Med Sci* 2009; 6(6):301-304.

17. Lu CH, Chang WN, Lin YC, et al. "Bacterial brain abscess: microbiological features, epidemiological trend and therapeutic outcomes". *QJ Med* 2002; 95:501-509.

18. Thung-Ming S, Ying-Chao L, Cheng-Hsien L, et al. "Multiple Pyogenic Brain Abcesses: Analysis of Clinical Features in Twelve Patientes". *Infect Dis Clin Pract* 2002; 11:3-8.

19. Ranjith KM, Vedantam R. "Management Of Brain Abscess: An Overview". *Neurosurg Focus* 2008; 24(6):1-6.