ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Osteomielites – Experiência do Hospital Pediátrico de Coimbra: 2000- 2007

Osteomyelitis – Clinical data from Coimbra Pediatric Hospital: 2000-2007

/ **Ana Isabel Cordeiro**[1] / **Paulo Coelho**[2] / **Gabriel Matos**[3] / **Fernanda Rodrigues**[1]

[1] Interna Complementar de Pediatria, no Hospital Pediátrico de Coimbra
[2] Assistente Hospitalar Graduado, Serviço de Radiologia do Hospital Pediátrico de Coimbra
[3] Assistente Hospitalar Graduado, Serviço de Ortopedia do Hospital Pediátrico de Coimbra
[4] Assistente Hospitalar, Unidade de Infecciologia do Hospital Pediátrico de Coimbra

Correspondência:
Ana Isabel Nare Agostinho Cordeiro
Rua António Jardim, nº 171- 1º Esq
3000 Coimbra
e-mail: ainacordeiro@gmail.com
Telemóvel: 96 6634137

/ Resumo

Introdução: Os ossos e as articulações são locais importantes de infecção bacteriana, por vezes com apresentação clínica variável e inespecífica.
O diagnóstico e o tratamento precoce destas infecções são muito importantes na prevenção das sequelas.
Objectivos: Caracterização clínica, laboratorial, imagiológica, terapêutica e da evolução das osteomielites internadas num hospital terciário.
Material e métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos das crianças internadas com o diagnóstico de osteomielite, durante o período entre 1 de Janeiro de 2000 e 31 de Dezembro de 2007 (8 anos).
Resultados: Foram incluídas 40 crianças, 27 (68%) do sexo masculino, sendo a mediana de idades 6 anos. A mediana do número de casos/ano foi de 5 (4-7).
O intervalo de tempo entre o aparecimento dos sintomas e a observação no Serviço de Urgência foi superior a uma semana em 55% das crianças. As manifestações clínicas mais frequentes foram a dor (93%), os sinais inflamatórios (68%) e a febre (50%). As principais localizações foram o fémur (38%), a tíbia (20%) e o calcâneo (13%). A leucocitose estava presente em 19% dos casos, estando a proteína C reactiva elevada em 36% e a velocidade de sedimentação em 81%.
Foram isolados 8 *Staphylococcus aureus* Meticilino-Susceptível, 1 *Staphylococcus aureus* Meticilino-Resistente, 1 *Pasteurela multocida*, 1 *Candida albicans* e 1 *Serratia marcescens*.
O diagnóstico foi efectuado pela radiografia em 46% dos casos e pela cintigrafia em 33%.
O antibiótico de escolha em 53% das crianças foi a flucloxacilina e em 40% o cefuroxime, sendo a duração do tratamento endovenoso superior a uma semana em 58% dos casos. Em 11 crianças (28%) foi necessária cirurgia e em 4 casos (10%) surgiram complicações tardias.
Comentários: O diagnóstico de osteomielite nem sempre é fácil. Na nossa série os leucócitos e a proteína C reactiva estavam elevados em menos de metade dos casos. Apesar do pequeno número de isolamentos, o *S. aureus* foi o gérmen mais frequentemente identificado. A flucloxacilina foi o antibiótico mais utilizado.
O cefuroxime foi o segundo, embora a sua prescrição tenha diminuído nos últimos

anos. O tratamento endovenoso foi prolongado. Na maioria dos casos houve uma boa evolução.

Palavras-chave: meningite bacteriana, gérmenes, antibioterapia

/ Abstract

Introduction: *Bone and joints are important sites of bacterial infections, sometimes with variable and non-specific clinical presentations. Early recognition and prompt institution of therapy of these infections are very important to prevent sequelae.*
Aim: *To characterise clinical, laboratorial and imaging data, treatment and evolution of osteomyelitis cases admitted at a tertiary hospital.*
Methods: *Retrospective review of medical records of children with osteomyelitis, from January 2000 to December 2007 (8 years).*
Results: *A total of 40 children were included, 27 (68%) were male with a median age of 6 years. The median of cases/year was 5 (4-7).*
Time between the first symptoms and observation at the Emergency Service was more than one week in 55% of the children. The most important presentation symptoms/signs were pain (93%), inflammatory signs (68%) and fever (50%). Signs were in femur in 38% of the cases, in tibia in 20% and in 13% in calcaneo. Elevated leukocyte count was present in 19% of the cases, high C-reactive protein in 36% and erythrocyte sedimentation rate in 81%.
Eight Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus, *1 Methicillin-resistant* Staphylococcus aureus, *1* Pasteurella multocida, *1* Candida albicans *and 1* Serratia marcescens *were identified.*
Diagnosis was made by X-ray in 45% and by cintigraphy in 33% of the children. The antibiotic of choice was flucloxacillin in 53% of the cases and cefuroxime in 40%, with intravenous treatment lasting more than one week in 58%. Eleven children (28%) needed surgery and 4 cases (10%) had late complications.
Comments: *Osteomyelitis diagnosis is not always easy. In our study leukocytosis and C reactive protein were high in less than half cases. Although we isolated few microorganisms, S. aureus was the most frequent one. Flucloxacillin was the most frequently prescribed antibiotic. Cefuroxime was the second but less prescribed in the lasts years. Intravenous treatment was long, as the time of admission. Most cases had good outcome.*

Key-words: *Osteomyelitis,* Staphylococcus aureus, *flucloxacillin, cefuroxime*

/ Introdução

A osteomielite é uma infecção da cortical e da medular do osso, localizando-se habitualmente na esponjosa da metáfise dos ossos longos (fémur e tíbia). Pode acompanhar-se de infecção do espaço articular se a metáfise afectada está dentro da cápsula articular. Nos lactentes, por questões relacionadas com particularidades da irrigação epifisária pode estar atingida a epífise e a articulação respectiva. É mais frequente em crianças com idades inferiores a 5 anos e do sexo masculino [1,2]. A infecção na maior parte dos casos é hematogénea, embora também possa ocorrer a partir de uma porta de entrada (lesões cutâneas ou acessos venosos) ou de infecções circundantes [1-3].

A apresentação clínica é variável e por vezes inespecífica. Habitualmente caracteriza-se por febre, sinais inflamatórios, dor localizada e diminuição da mobilidade do membro afectado.

Os microrganismos responsáveis variam em função da idade da criança e da sua situação imunológica, no entanto, o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é o agente responsável pela maioria destas infecções, constituindo entre 70-90% do total dos isolamentos [4,5]. Actualmente estão descritos cada vez mais casos de infecções músculo-esqueléticas em que se identificam *S. aureus* Meticilino-Resistente (SAMR) adquiridos na comunidade [5-8]. Nos últimos anos a *Kingella kingae* tem também sido identificada, principalmente em crianças com idades inferiores a 3 anos. Coloniza a orofaringe e pode originar bacteriémia [9,10]. O *Haemophylus influenzae* tipo b, agente importante até à introdução da vacina, é muito raro actualmente, podendo afectar crianças menores que 2 meses ou não vacinadas. O *Streptococcus pneumoniae* continua a ser um agente importante em crianças menores do que 5 anos e o *Streptococcus pyogenes* em doentes com varicela ou outras lesões cutâneas.

O objectivo deste estudo foi a caracterização clínica, laboratorial, imagiológica, terapêutica e a evolução das osteomielites internadas num hospital terciário.

/ Material e métodos

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos das crianças internadas com o diagnóstico de osteomielite, de 1 de Janeiro de 2000 a 31 de Dezembro de 2007 (8 anos).

Definiu-se osteomielite aguda hematogénea/artrite séptica como a associação de pelo menos dois dos seguintes critérios: 1) sinais clínicos sugestivos e/ou característicos e sintomas de infecção óssea/articular com duração <2 semanas; 2) hemocultura ou cultura tecidular positiva; 3) pus no aspirado ósseo/articular; 4) achados imagiológicos típicos (edema dos tecidos moles, reacção perióssea, destruição óssea); 5) resolução com antibioterapia adequada [4].

Foram excluídos 4 casos com o diagnóstico de osteomielite crónica.

As variáveis analisadas foram: idade e sexo, data de início dos sintomas, data da primeira observação no Serviço de Urgência (SU) e data do diagnóstico, manifestações clínicas, antecedentes relevantes, avaliação laboratorial e imagiológica, gérmenes identificados, tratamento, duração do internamento e complicações.

Os exames imagiológicos foram retrospectivamente analisados por radiologista, sem conhecimento prévio da história clínica do paciente.

/ Resultados

Foram incluídas 40 crianças, 27 (68%) do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 6 meses e os 16 anos (mediana 6 anos).

Houve uma distribuição do número de casos/ano relativamente constante ao longo do período do estudo, sendo a mediana de 5 casos/ano (4-7).

Os principais factores de risco foram: cirurgia osteoarticular/fractura recente (6), traumatismo (3), artrite (2), picada de prego (2) e antecedentes de osteomielite (1).

O intervalo de tempo entre o aparecimento dos sintomas e a primeira observação no SU foi inferior a uma semana em 45% das crianças, entre uma e duas semanas em 20% e superior a 2 semanas em 35%. O intervalo de tempo entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico foi em média de 12 dias (1-32 dias).

Relativamente à clínica, 93% apresentavam dor, 68% sinais inflamatórios locais e 50% febre, como uma das manifestações iniciais. Nove crianças (23%) apresentavam clínica de artrite associada.

Em 38% dos casos as manifestações clínicas localizavam-se no fémur, em 20% na tíbia e em 13% no calcâneo. Num dos casos a localização foi multifocal, com focos bilaterais nos fémures.

Quanto aos parâmetros analíticos na admissão, efectuados em média ao 10.º dia (1-40 dias) após início das queixas, constatou-se leucocitose (>15000/uL) em 19% (7/37) dos casos. A proteínas C reactiva (pCr) foi >5,0 mg/dl em 36% (13/36) e a velocidade de sedimentação (VS) >30mm/1ªH estava presente em 81% (26/32) dos casos.

Foi efectuada hemocultura em 28 casos e em 15 cultura do líquido articular/exsudado aspirado. Sob o ponto de vista microbiológico, isolaram-se 8 *S. aureus MS (SAMS)* (2 em hemocultura e os restantes em cultura do líquido articular/exsudado aspirado), 1 *SAMR* (criança sem factores de risco conhecidos), 1 *Pasteurella multocida* (picada de prego), 1 *Candida albicans* (antecedentes de artrite séptica por *Candida albicans* 1 mês antes deste internamento) e *1 Serratia marcescens* (diagnóstico posterior de Doença granulomatosa crónica), todos em cultura de exsudado.

Relativamente aos exames imagiológicos, em 18 crianças (45%) o diagnóstico foi efectuado pela radiografia, em 13 (33%) pela cintigrafia óssea e apenas num por ecografia e por cintigrafia (Tabela 1).

Das sete radiografias que apresentavam alterações inespecíficas, 71% foram efectuadas antes do 14.º dia de doença. Das que apresentavam alterações sugestivas do diagnóstico, 72% foram efectuadas depois do 7.º dia de doença.

TABELA 1 – EXAMES AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

Exame	N.º exames efectuados	Data da realização	Com alterações inespecíficas	Com alterações sugestivas do diagnóstico
Radiografia	39	Mediana 7 dias 40 d)	7	18 (46%)
Cintigrafia	20	Mediana 2 dias (4- 41d)	6	13 (65%)
Ecografia	10	Mediana 7 dias (2- 16 d)	6	1 (10%)
RMN	4	6º, 9º, 18º, 21º dia	3	1 (25%)
TAC	4	4º, 8º, 9º, 17º dia	4	0

Foi efectuada biopsia da lesão em 7 casos que apresentavam TAC, RMN e cintigrafia com resultados inespecíficos e inconclusivos, permitindo o diagnóstico em 6 crianças.

Os antibióticos utilizados foram em 53% das crianças a flucloxacilina e em 40% o cefuroxime. Este último foi mais usado nos primeiros anos do estudo. Nos restantes casos foram prescritos a teicoplanina, o cefotaxime e a tobramicina.

A duração do tratamento endovenoso foi superior a uma semana em 60% dos casos, mediana 11 dias (2-48 dias). Apenas 20% dos doentes tiveram internamento inferior a uma semana, com uma mediana de 12 dias (1-50 dias).

Em 11 crianças (28%) foi necessária cirurgia (8 limpezas cirúrgicas, associadas aos agentes bacterianos descritos; 1 artrotomia, num doente com artrite séptica; 1 fistulectomia; 1 drenagem abcesso e 1 curetagem). Foram todos avaliados em consulta de seguimento. Apenas em 4 casos (10%) surgiram complicações tardias (1 coxa vara, 1 abcesso da sutura, 1 abcesso/sequestro e 1 contractura).

/ Discussão

Os critérios de diagnóstico de osteomielite aguda hematogénea/artrite séptica (OAH/AS) usados neste trabalho são semelhantes aos definidos na literatura [4]. Embora os números sejam relativamente pequenos, têm-se mantido estáveis ao longo dos anos.

Verificou-se que a procura de cuidados médicos em 55% dos casos ocorreu com mais de 1 semana de evolução das queixas. A dor (93%) e os sinais inflamatórios (60%) foram a clínica de apresentação mais frequente, sendo o diagnóstico efectuado em média 12 dias após o início dos sintomas. Tais resultados estão de acordo com os encontrados na literatura [1,2].

Os principais estudos analíticos efectuados para diagnóstico e seguimento da resposta à terapêutica são a contagem leucocitária, a pCr e a VS. No entanto, não há nenhum estudo laboratorial específico para o diagnóstico de OAH/AS e muitas vezes são encontrados valores normais [1,2,11], tal como verificamos numa elevada percentagem de casos na nossa amostra. Valores elevados de pCr na altura do diagnóstico podem estar associados a sequelas [1].

O estudo microbiológico, por meio dos exames de cultura (sangue, aspirado ósseo/articular, material de ressecção, pus), é de extrema importância na identificação do agente microbiológico responsável pela infecção e na escolha da antibioterapia específica [1-3,11]. É referido que a hemocultura é positiva em 50-80% dos casos [1], valor muito superior ao encontrado na nossa série (2/28, ou seja, 7%).
A proporção de identificação de gérmen em material obtido por punção e aspiração óssea ocorreu em 67% (10/15), valor semelhante ao descrito na literatura [2,3].
No nosso estudo, globalmente, apenas em 30% (12) dos casos foi possível a identificação do agente etiológico, e tal como noutras séries, o *S. aureus* foi o gérmen mais frequentemente isolado.
Num dos doentes, com 2 meses de idade e com clínica de osteomielite localizada ao 4.º dedo da mão, foi isolado um *Serratia marcescens*. Pelo facto de ser um gérmen pouco frequente e pela gravidade do caso, foi feito um rastreio imunológico, tendo sido diagnosticado um défice na função oxidativa dos neutrófilos e efectuado o diagnóstico de doença granulomatosa crónica.

A radiografia simples pode ser normal nos primeiros 10-14 dias [1,2,12]. É particularmente útil para excluir outras patologias, nomeadamente fracturas e tumores.
A ecografia dos tecidos moles permite-nos uma visualização dos abcessos, descolamentos periósteos e derrames articulares [1,2,12]. A cintigrafia óssea com Tc99m é o exame mais sensível nas primeiras 24-48 horas após início dos sintomas (sensibilidade 80-100%) [1].
No entanto, tem uma baixa especificidade e não é útil como critério evolutivo, pois as alterações podem persistir durante meses. É particularmente útil no diagnóstico das osteomielites multifocais, é um exame mais barato que a RMN e não necessita de sedação [1]. A RMN também é útil em fases muito precoces, com uma sensibilidade de 92-100% [1], sendo a técnica de eleição nas osteomielites da coluna vertebral e no diagnóstico diferencial entre osteomielite aguda e crónica [2,12]. Detecta também as alterações dos tecidos moles, pelo que ajuda no diagnóstico diferencial entre celulite e osteomielite. A TAC pode ser normal no início do quadro, tem uma baixa especificidade e sensibilidade mas permite a exclusão de outros diagnósticos diferenciais [2,12].

No nosso estudo a maioria dos diagnósticos foi efectuado após realização



da radiografia (45%) e da cintigrafia óssea (33%), realizadas em média ao 10.º dia e 7.º dias, respectivamente. A biopsia permitiu o diagnóstico em 6 dos 7 casos com restantes exames inconclusivos.

Até à identificação do gérmen, o tratamento deve ser iniciado empiricamente por via endovenosa, de acordo com a idade do doente, factores de risco e microrganismos mais prováveis, ajustando-se posteriormente de acordo com os resultados da cultura e do antibiograma. Sendo o *S. aureus* o gérmen mais frequentemente isolado, a flucloxacilina deve ser o antibiótico de primeira escolha, podendo ser alternativas as cefalosporinas de primeira geração ou a clindamicina [1,2,14]. Entre nós a flucloxacilina foi o antibiótico mais vezes prescrito. Ao longo dos anos não temos assistido na nossa Instituição ao aumento do número de infecções por SaMR e as resistências à clindamicina e às cefalosporinas de primeira geração são também baixas (dados não publicados). O cefuroxime foi muito utilizado, embora a sua prescrição tenha diminuído nos últimos anos. Tal facto poderá estar relacionado com a vacinação contra o *Haemophylus influenzae tipo b* e seu progressivo desaparecimento. Estudos recentes propõem uma diminuição na duração do tratamento endovenoso, sendo referidos 5-10 dias e se melhoria clínica e analítica significativas, passar a terapêutica oral, num total de 4 a 6 semanas, e sempre que as condições do doente permitam assegurar manutenção da mesma no domicílio. O encurtamento do tratamento endovenoso está associado a uma diminuição das complicações associadas ao uso prolongado de catéteres, redução dos custos e a uma maior comodidade para o doente, com igual eficácia clínica e sem aumento das complicações/sequelas [5,13-15].

O número de casos de osteomielite tem-se mantido relativamente estável. Mais de metade das crianças recorreram ao SU com mais de uma semana de manifestações clínicas, sendo a dor e os sinais inflamatórios os mais frequentes. O diagnóstico foi efectuado em 45% dos casos pela radiografia, em 33% pela cintigrafia e em 15% por biopsia.

Apesar do pequeno número de isolamentos, o *S. aureus* foi o gérmen mais frequentemente identificado. Todos os esforços deverão ser feitos para melhorar esta taxa de identificação etiológica, nomeadamente através do aumento do número de culturas efectuadas.

A flucloxacilina foi e deverá continuar a ser o antibiótico de primeira escolha, bem como a clindamicina ou as cefalosporinas de primeira geração. Apenas 28% das crianças necessitaram de cirurgia.

Baseada na literatura mais recente, o tratamento endovenoso e a duração total do tratamento poderão ser encurtados, com claros benefícios, sempre que sejam asseguradas condições para a manutenção do mesmo no domicílio.

/ Bibliografia:

1. Gutierrez K. "Osteomyelitis". In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* 3rd Edition. Long S, Pickering L, Prober C (Eds). Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2008

2. Hambleton S, Berendt A. "Bone and Joint Infections in children". In: *Hot Topics in Infection and Immunity in Children*1st Edition. Pollard A, McCracken Jr. G, Finn A (Eds). Kluwer Academic/ Plenum Publishers, New York, 2004

3. Moumile K, Merckx J, Ferroni A. "Bacterial aetiology of acute osteoarticular infections in children"; *Acta Paediatric* 2005;94:419-422

4. Kao HC, Huang Y, Lin T. "Acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis in children"; *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:260-265

5. Darville T, Jacobs R. "Management of acute hematogenous osteomyelitis in children". *Pediatr Infec Dis J* 2004;23:255-58

6. Cohen R, Grimprel E. "Child osteoarticular infections: statements and perspectives". *Arch Pediatr* 2007;14:79-80

7. Ferroni A. "Epidemiology and bacteriological diagnosis of paediatric acute osteoarticular infections". *Arch Pediatr* 2007;14:91-6

8. Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishann A, Hulter K, et al. "Community-Acquired, Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* muscoloskeletal infections in children". *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(8):701-6

9. Kiang KM, Ogunmodede F, Juni BA, Dagan R. "Outbreak of osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among child care center attendees". *Pediatrics* 2005;116:e206

10. Moumile K, Merckx J, Ferroni A. "Osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children: contribution of polymerase chain reaction to the microbiologic diagnosis". *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:837-9

11. Lorrot M, Fitoussi F, Bourrillon. "Laboratory studies in pediatric bone and joint infections". *Arch Pediatr* 2007;14:86-90

12. Azoulay R, Alison M, Adamsbaum C. "Imaging of child osteoarticular infections". *Arch Pediatr* 2007;14:113-121

13. Le Saux N, Howard A, Barrowman NJ, et al. "Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute hematogenous osteomyelitis: a systematic review". *BMC Infect Dis* 2002; 2:16

14. Cohen R. "Shorten treatment of in children severe osteomyelitis". *Arch Pediatr* 2007;14:128-30

15. Daver NG, Shelburne SA, White AC Jr. "Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis". *J Infect* 2007;54:539-44