VOLUME 8 03/ RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Setembro > Dezembro 2012 ISSN 1646-3633

Carbapenemase KPC-3 em estirpes de *Klebsiella pneumoniae* numa unidade hospitalar

/127

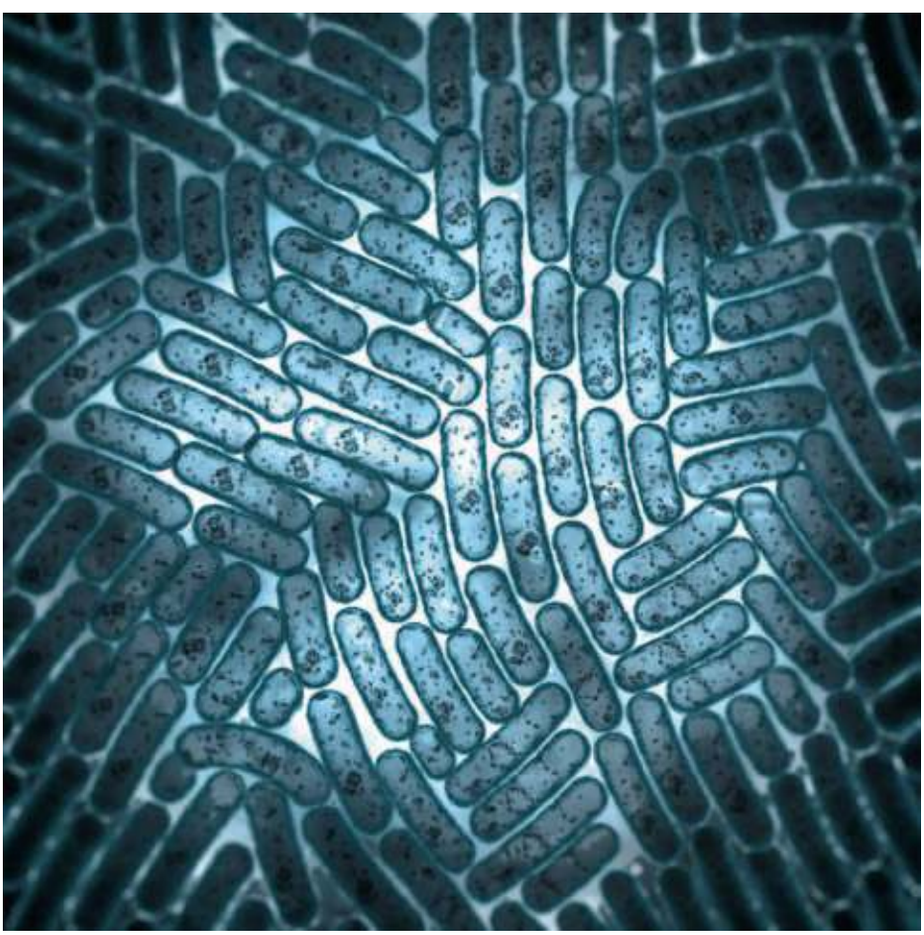
/135 Derrames pleurais parapneumónicos em pediatria: A experiência de um serviço de pediatria geral

/142 Infeções fúngicas invasivas em cuidados intensivos neonatais

/149 Endocardite e espondilodiscite por *Rhodococcus equi* num doente imunocompetente

/155 Espondilodiscite piogénica por *Escherichia coli*, associada a pielonefrite aguda e pneumonia necrotizante

/162 Neuropatia da lepra como causa de trauma múltiplo



http://spdimc.org/
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 8, N.º 3, Setembro > Dezembro de 2012 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

/ Propriedade, Edição e Publicidade
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Largo Fernandes Costa, 5 Cave, Dta
1700-187 Lisboa
Tel. / Fax: 217 950 462
E-mail: spdimc@gmail.com

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Paginação
Menta Design de Comunicação, Lda.

/ Revisão
Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão
Papelmunde – SMG, Lda

/ Créditos fotográficos
capa, página 124 e 129 – ©iStockphoto / ©Henrik Jonsson
página 137 – ©iStockphoto / ©Judy Barranco
Página 144 – ©iStockphoto / ©Christian Wheatley
Página 159 – ©iStockphoto / ©Leptospira

/ Depósito legal
246017/06

/ Tiragem
1000 exemplares

/ Distribuição
CTT

/ Número Avulso
8,75 euros

/ Assinatura Anual
Portugal – 25 euros
Outros países – 45 euros

/ ISSN 1646-3633

A revista Portuguesa de Doenças Infecciosas é uma revista médica quadrimestral (publicam-se os números de: Janeiro/Abril, Maio/Agosto e Setembro/Dezembro) excluída do registo no ICS de acordo com a alínea a) do art. 12.º do DR n.º8/99 de Junho de 1999.

Reservados todos os direitos, de acordo com a lei.
Copyright SPDI.

Indexada na Fonte Académica, uma base de dados da EBSCO.
Indexada no Índex das Revista Médicas Portuguesas.

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direcção
Presidente - Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Vice-Presidente - Dr. António Vieira
Secretário - Dra. Célia Oliveira
Tesoureiro - Dra. Graça Ribeiro
Vogal - Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Assembleia-Geral
Presidente - Dr. Carlos Araújo
Vice-Presidente - Dra. Maria Cristina Toscano Figueiredo
Secretário - Dra. Susana Reis Peres

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof. Dra. Helena Ramos
Vice-Presidente - Prof. Doutora Lurdes Santos
Vogal - Prof. Doutor Rui Sarmento

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Director Honorário
Prof. Doutor Carvalho Araújo

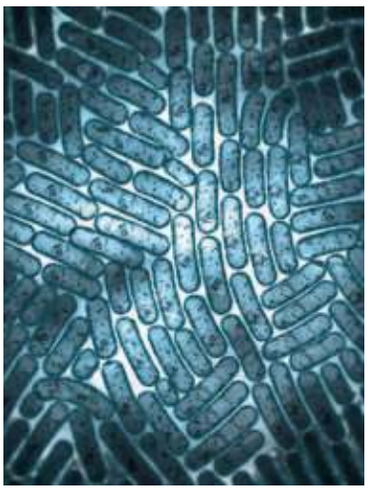
/ Editor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha

/ Conselho Científico
Prof. Doutor António Sarmento
Prof. Doutora Cidália Pina Vaz
Prof. Doutora Emília Valadas
Dr. Fernando Maltez
Prof. Doutor Francisco Antunes
Dr. Germano do Carmo
Prof. Dra. Helena Ramos
Prof. Doutor Henrique Lecour
Dr. Joaquim Oliveira
Prof. Dr. Kamal Mansinho
Prof. Doutora Lurdes Santos
Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro
Prof. Doutora Teresa Marques
Prof. Doutor Vítor Duque

/ Comissão de Honra Nacional
Dr. Abílio Morgado (Lisboa)
Dr. Alves Pereira (Porto)
Dr. A. Rocha Marques (Porto)
Dr. António Vieira (Coimbra)
Dr. António Malhado (Lisboa)
Prof. Doutor A. Torres Pereira (Lisboa)
Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
Prof. Doutor Cerqueira Magro (Porto)
Prof. Doutor David Morais (Évora)
Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)
Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)
Dr. José Poças (Setúbal)
Dr. José Neves (Lisboa)
Dra. Leonor Carvalho (Lisboa)
Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)
Dra. Maria João Águas (Almada)
Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)
Dr. Pita Groz Dias (Lisboa)
Dr. Rui Côrte-Real (Coimbra)
Dr. Rui Proença (Lisboa)

/ Comissão de Honra Internacional
Prof. Dr. André Villela Lomar (Brasil)
Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)
Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)
Prof. Dr. José Ángel García-Rodríguez (Espanha)
Prof. Dr. José Prieto (Espanha)
Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)
Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)
Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)
Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)
Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)
Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)
Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

03/RPDI
Setembro > Dezembro de 2012 / Vol. 8 > N.º 3



EDITORIAL / *EDITORIAL*

125 30 anos de infeção VIH/SIDA em Portugal: refletir e agir
/ Dr. António Diniz

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

127 Carbapenemase KPC-3 em estirpes de *Klebsiella pneumoniae* numa unidade hospitalar
/ F. Calisto / C. Caneiras / S. Cerqueira / L. Lito / J. Melo-Cristino / A. Duarte

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

135 Derrames pleurais parapneumónicos em pediatria – A experiência de um serviço de pediatria geral
/ C. Resende / E. Santos / I. Santos / G. Laranjo / F. Simões / C. Salgado / C. Faria

142 Infeções fúngicas invasivas em cuidados intensivos neonatais
/ M. Inês Mascarenhas / M. Ferreira / R. Barroso

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

149 Endocardite e espondilodiscite por *Rhodococcus equi* num doente imunocompetente
/ C.Carmo / A. Joosten / M. Fernandes / F. Campante.

155 Espondilodiscite piogénica por *Escherichia coli*, associada a pielonefrite aguda e pneumonia necrotizante
/ A. Murinello / R. Luz / J. Simões / H. Damásio / H. Peres / C. Teiga / F. G. Almeida / D. Póvoas / A. R. Gomes / A.M. Figueiredo / P. Guedes

162 Neuropatia da lepra como causa de trauma múltiplo
/ C. Meireles / M. Silva / S. Oliveira / A. Lencastre / A. Simas / J. Roxo / C. Costa / E. Teófilo / V. Brotas

168 Agenda / *Notebook*
168 Errata
169 Fórum
170 Checklist

EDITORIAL / *EDITORIAL*

30 anos de infeção VIH/SIDA em Portugal: refletir e agir



/ Dr. António Diniz
Diretor do Programa Nacional para a infeção VIH/SIDA

Reporta-se a 1983 a data do primeiro diagnóstico de infeção por VIH, notificado em Portugal. Em 31 de dezembro de 2012, eram 42580 os casos notificados, 41% em estádio de SIDA. E, mesmo reconhecendo que subsistem fragilidades no sistema de notificação, é importante sublinhar o decréscimo progressivo do número de casos notificados, a mudança na frequência relativa das categorias de transmissão do VIH (com frequência crescente da transmissão por via sexual, nomeadamente nos homens que fazem sexo com homens) e, mesmo, alguma alteração nos escalões etários mais atingidos, com maior atingimento de grupos etários mais elevados.

Porém, é fácil constatar que as condições económicas e sociais que vivemos constituem uma ameaça potencial a esta evolução, influindo em determinantes de saúde e transportando fatores favorecedores do eventual ressurgimento de diversas patologias, nomeadamente infeciosas, das quais a tuberculose, a infeção por VIH e outras IST são exemplos.

Neste contexto, importa reconhecer o papel central que a organização das estruturas de saúde, a sua interligação e a articulação com entidades exteriores ao sistema de saúde e com a sociedade civil assumem. Para o Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA é neste quadro que, obrigatoriamente, nos inserimos e em que procuraremos sempre desenvolver a nossa atividade, sabendo que só a participação e cooperação de todos os envolvidos neste universo mais alargado nos permitirá superar as condições externas adversas anteriormente referidas.

Assim, respeitando as orientações programáticas previamente aprovadas, estabeleceram-se para o ano de 2013, as seguintes prioridades que passo a enunciar:

- Conclusão de edifício técnico-científico de suporte às diferentes áreas de atuação, de que serão exemplos a elaboração e atualização das normas de diagnóstico da infeção por VIH (em contextos formais e informais de saúde) e a apresentação das propostas da rede de referenciação hospitalar para seguimento de pessoas infetadas por VIH e da rede de referenciação laboratorial;
- Implementação da nova versão do sistema informático SI.VIDA, para monitorização epidemiológica, clínica, terapêutica e de contratualização das pessoas em seguimento nas unidades de saúde hospitalares, acompanhada da elaboração e divulgação do seu primeiro relatório de atividade;
- Reforço da prevenção primária através da consolidação de programas destinados a populações mais vulneráveis e à população em geral, nomeadamente em contexto escolar e laboral;
- Reforço do diagnóstico precoce, através da implementação de testes de diagnóstico rápido em estruturas formais de saúde (nomeadamente os Cuidados de Saúde Primários) e em contextos informais.
- Garantir, de forma sustentada, a universalidade, a equidade e a qualidade da terapêutica antirretrovírica em todas as unidades de saúde que acompanham as pessoas infetadas por VIH.

No final deste ano, estaremos seguramente mais fortalecidos. Saberemos melhor como e onde centrar os objetivos de prevenção e diagnóstico mais precoce. Saberemos como, onde e quem efetua o diagnóstico e segue as pessoas infetadas por VIH. E conheceremos melhor a realidade epidemiológica, tal como procederemos de forma mais exigente à sua monitorização.

Creio, também, que esta será uma boa forma de lembrar que há 30 anos a infeção por VIH vive connosco.

Lisboa, 8 de fevereiro de 2013

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Carbapenemase KPC-3 em estirpes de *Klebsiella pneumoniae* numa unidade hospitalar

Klebsiella pneumoniae producing carbapenemase KPC-3 identified in hospital wards

/ F. Calisto[1] / C. Caneiras[1] / S. Cerqueira[1] / L. Lito[2] / J. Melo-Cristino[2,3] / A. Duarte[1]

[1] iMed.UL-Research Institute for Medicines and Pharmaceuticals Sciences. Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa
[2] Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal
[3] Instituto de Microbiologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Correspondência:
Aida Duarte
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
Av. Prof. Gama Pinto
1649-003 Lisboa
Portugal
Telefone: +351 21 794 64 40
e-mail: aduarte@ff.ul.pt

/ Resumo

A emergência e disseminação global de *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos é uma ameaça à saúde pública, pois estão associadas a altas taxas de morbilidade e mortalidade. Este estudo teve como objectivo caracterizar o gene bla_{KPC-3}, o seu ambiente genético e outras resistências associadas, em bactérias resistentes e com reduzida susceptibilidade aos carbapenemos no Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE.

Quarenta e um isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli* e *Citrobacter freundii* foram identificados entre Novembro de 2009 e Junho de 2011 e todos os isolados eram produtores de uma carbapenemase KPC-3.

Associada a esta carbapenemase foram detectados outras ß-lactamases: de espectro restrito TEM-1 e SHV-1; de espectro alargado SHV-12, SHV-35, CTX-M-15 e a cefalosporinase DHA-1. A ausência das porinas OmpK35 e OmpK36 da membrana externa justificou o aumento da resistência dos isolados para os carbapenemos e cefalosporinas.

O gene bla_{KPC-3} está associado ao plasmídeo conjugativo do grupo de incompatibilidade IncF, com capacidade de conjugação entre diferentes géneros bacterianos o que justifica a facilidade de aquisição em estirpes do género *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* e *Escherichia* provenientes de diferentes serviços nesta unidade hospitalar.

Palavras-chave: carbapenemase KPC-3, *Enterobacteriaceae*, disseminação horizontal e vertical.

/ Abstract

The emergence and global spread of Enterobacteriaceae carbapenem-resistant is a public health threat because they are associated with high morbidity and mortality. The aim of this study was to characterize the bla_{KPC-3} *gene, their genetic environment and other resistances associated in bacteria with reduced susceptibility to carbapenems in the North of Lisbon Hospital Centre, EPE.*

Forty-one clinical isolates of Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli and Citrobacter freundii were

identified between November 2009 and June 2011 and all isolates were KPC-3 carbapenemase producing.
Associated with this carbapenemase we detected other ß-lactamases: broad spectrum ß-lactamases, TEM-1 and SHV-1; extended-spectrum ß-lactamases SHV-12, SHV-35, CTX-M-15 and DHA-1 cefalosporinase. The absence of OmpK35 and OmpK36 outer membrane porins justify the increased of resistance in the strains to carbapenems and cephalosporins.
The gene bla_{KPC-3} *is associated with a plasmid, capable of conjugation between different genera of bacterial that explain their easy acquisition by strains of the genus* ***Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter*** *and* ***Escherichia*** *from different services in this hospital.*

Palavras-chave: *KPC-3 carbapenemase, Enterobacteriaceae, hospital spread.*

/ Introdução

A emergência e disseminação global de *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos é uma ameaça à saúde pública. Estirpes produtoras de carbapenemases são caracterizadas por resistência a todos os ß-lactâmicos (incluindo cefalosporinas e carbapenemos), fluoroquinolonas e aminoglicosídeos[1, 2, 3]. Infecções invasivas com estas estirpes estão associadas a altas taxas de morbilidade e mortalidade[2].

As carbapenemases do tipo KPC são as mais importantes neste grupo, na medida em que as estirpes que as produzem são responsáveis por infecções severas, associadas aos cuidados de saúde[4], e também pela multirresistência que apresentam aos antibióticos polimixina e tigeciclina, opções terapêuticas viáveis no tratamento de infecções hospitalares. Estas carbapenemases foram identificadas nos Estados Unidos da América[3], em 2001, e rapidamente verificou-se uma rápida disseminação de isolados produtores destas enzimas por todo o mundo, tendo sido identificada em Portugal em 2009[5].

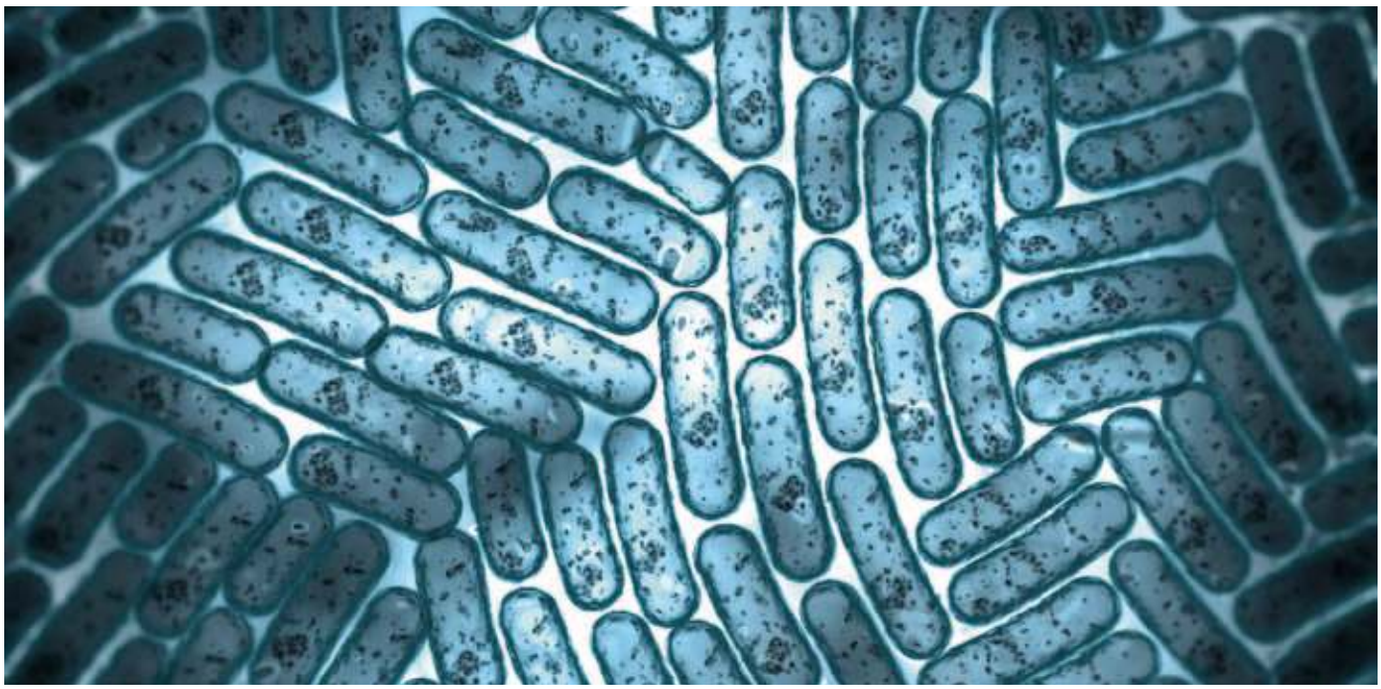
A mobilidade do gene bla_{KPC} está associada a plasmídeos com diferentes tamanhos e grupos de incompatibilidade[6, 7, 8] e ao transposão Tn*4401*, um transposão do tipo Tn*3* com aproximadamente 10 kb[9].

Este estudo teve como objectivo caracterizar o gene bla_{KPC-3}, associado a outros genes de resistência e o ambiente genético onde estão inseridos, em bactérias com resistência ou reduzida susceptibilidade aos carbapenemos no Centro Hospitalar de Lisboa Norte.

/ Material e Métodos

Amostras. Neste estudo caracterizou-se quarenta e um (n=41) isolados clínicos, *Klebsiella pneumoniae* (n=29), *Klebsiella oxytoca* (n=7), *Enterobacter aerogenes* (n=2), *Escherichia coli* (n=2) e *Citrobacter freundii* (n=1), identificados de vários produtos biológicos, entre Novembro de 2009 e Julho de 2011, no Laboratório de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar de Lisboa Norte e foram seleccionados por apresentarem resistência ou reduzida susceptibilidade aos carbapenemos.

Susceptibilidade aos antibióticos. O estudo da susceptibilidade aos antibióticos foi efectuado segundo o método de difusão Kirby-Bauer, em meio Müeller-Hinton agar (MH) e interpretado de acordo com os critérios do CLSI-*Clinical and Laboratory Standards Institute*[10], para a tigeciclina foram considerados os critérios da *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*[11], com os discos de amoxicilina/ácido clavulânico (20/10 µg), cefoxitina (30 µg), cefotaxima (30 µg), ceftazidima (30 µg), cefepima (30 µg), aztreonamo (30 µg), imipenemo (10 µg), meropenemo (10



µg), ciprofloxacina (5 µg), levofloxacina (5 µg), gentamicina (10 µg), tigeciclina (15 µg), nitrofurantoína (300 µg) e fosfomicina (200 µg).

Caracterização molecular. Para avaliar a relação clonal entre os isolados clínicos dentro da mesma espécie recorreu-se aos métodos de tipificação genómica M13 e BOX *fingerprinting*. Os *primers* e as condições de PCR usados para o M13-PCR *fingerprinting* foram descritos por Grundmann *et al.*, 1997[12]. Para o perfil genético dos isolados obtido por BOX *fingerprinting* utilizou-se as condições de PCR previamente descritas por Anjali Tikoo *et al.*[13].

A técnica de *Multilocus Sequence Typing* (MLST), baseada na análise de fragmentos internos de genes *housekeeping*, foi aplicada em quatro isolados de *K. pneumoniae*, correspondentes aos perfis de M13 e BOX *fingerprinting* mais representativos. Os *primers* e condições de PCR foram descritos por Diancourt *et al.*, 2005[14]. As sequências nucleotídicas obtidas permitem definir alelos de cada *locus* e, de acordo com a combinação de alelos é possível identificar a sequência tipo (*Sequence Type* – ST), na base de dados do Instituto Pasteur (www.pasteur.fr/mlst).

Identificação dos factores de resistência. A presença de carbapenemases, sugeridas pela resistência ou baixa susceptibilidade aos carbapenemos, foi pesquisada através de reacções de PCR utilizando *primers* especificos para os genes bla_{KPC}[3], bla_{IMP}[15], bla_{VIM}[16], bla_{NDM}[17], bla_{OXA}[18]. Para além dos genes que codificam para carbapenemases, foram pesquisados os genes de resistência bla_{TEM} e bla_{SHV}[19], bla_{CTX-M}[20], bla_{DHA}[21], bla_{CMY}[22] e os genes *ompK35* e *ompK36* que codificam as porinas OmpK35 e OmpK36 da membrana externa de *K. pneumoniae*.

Transferência dos blaKPC-3 e caracterização plasmídica. A identificação dos grupos de incompatibilidade dos plasmídeos foi efectuada pela técnica de *Replicon Typing*, desenvolvida por Carattoli *et al.*, 2005[23]. Esta técnica permitiu identificar as origens de replicação de plasmídeos pertencentes a diferentes grupos de incompatibilidade (IncHI1, IncHI2, IncI1-Iγ, IncX, IncL/M, IncN, IncFIA, IncFIB, IncW, IncY, IncP, IncFIC, IncA/C, IncT, IncFIIAs, IncK, IncB/O, IncF).

Posteriormente, a transferência do gene bla_{KPC-3} à estirpe de referência e receptora E. coli J53 azida resistente (AziR) foi efectuada por conjugação. Os transconjugantes foram seleccionados em Müeller-Hinton agar suplementado com azida de sódio (100 µg/mL) e cefotaxima (1 µg/mL).

Métodos moleculares. Todas as reacções de PCR foram efectuadas num volume de 20 µL, usando a DyNAzyme™ II PCR Master MIX (Finnzymes), de acordo com o protocolo do fabricante. Posteriormente os produtos de PCR foram resolvidos em gel de agarose a 1%, em TAE (Tris 40 mM, ácido acético 20 mM, EDTA 1 mM) e corados com GelRed (Biotium).

Os produtos de PCR para sequenciação foram purificados através do kit *JETQUICK Spin Column Technique* (GENOMED), segundo as instruções do fabricante, e ambas as cadeias foram sequenciadas pelo serviço da Macrogen Korea. As sequências nucleotídicas foram analisadas e comparadas com as existentes na base de dados Genbank, recorrendo aos programas informáticos BLASTN e ClustalW, disponíveis *on line*.

/ Resultados

Entre Novembro de 2009 e Junho de 2011 foram identificados 41 isolados multirresistentes, incluindo os carbapenemos. Entre estes isolados encontraram-se as espécies: *Klebsiella pneumoniae* (n=29),

TABELA I – CARACTERÍSTICAS DOS 41 ISOLADOS CLÍNICOS, PRODUTORES DA CARBAPENEMASE KPC-3, PROVENIENTES DO CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA NORTE

ID	Nº Doente	Colheita	Isolado	Serviço	Produto
FF2833	1	12.11.09	*K. pneumoniae*	Cirurgia Cardiotorácica Unidade Intermédia P8	Secreção Brônquica
FF2909	2	3.12.09	*K. pneumoniae*	Cirurgia Cardiotorácica P8	Urina
FF2948	3	5.02.10	*K. pneumoniae*	Cirurgia Cardiotorácica Unidade Intermédia P8	Pus
FF2954	4	11.02.10	*K. pneumoniae*	Cirurgia Cardiotorácica Unidade Intensiva P8	Urina
FF2958		15.02.10	*K. pneumoniae*	Cirurgia Cardiotorácica Unidade Intensiva P8	Sangue
FF2959		15.02.10	*K. pneumoniae*	Cirurgia Cardiotorácica Unidade Intensiva P8	Sangue
FF2955	5	12.02.10	*K. pneumoniae*	Cirurgia Cardiotorácica Unidade intermédia P8	Secreção Brônquica
FF2949	6	09.12.10	*K. pneumoniae*	Cirurgia Cardiotorácica Unidade Intensiva P8	Urina
FF2999		18.02.10	*K. pneumoniae*	S. O. Cirurgia I P3	Pus
FF3016	7	5.03.10	*E. aerogenes*	Cirurgia Cardiotorácica P8	Pus
FF3023	8	10.03.10	*E. coli*	Cirurgia I P3	Pus
FF3034	9	16.03.10	*K. oxytoca*	S. O. Cirurgia I P3	Exsudado Purulento
FF3042		18.03.10	*K. oxytoca*	S. O. Cirurgia I P3	Líquido Peritoneal
FF3051		29.03.10	*K. oxytoca*	Medicina Intensiva	Sangue
FF3046	10	26.03.10	*K. pneumoniae*	S. O. Cirurgia I P3	Sangue
FF3075	11	30.04.10	*K. pneumoniae*	S. O. Cirurgia I P3	Secreção Brônquica
FF3084	12	18.05.10	*K. pneumoniae*	Cirurgia I P3	Sangue
FF3108	13	26.06.10	*K. pneumoniae*	S. O. Cirurgia Vascular P4	Urina
FF3116	14	13.07.10	*K. pneumoniae*	Transferido Centro de Saúde	Secreção Brônquica
FF94182	15	1.08.10	*K. pneumoniae*	Cirurgia I P3	Pus
FF29078	16	19.10.10	*K. pneumoniae*	Cirurgia I P3	Urina
FF35345	17	5.11.10	*E. aerogenes*	Cirurgia Cardiotorácica P8	Sangue
FF43201	18	20.11.10	*K. pneumoniae*	Consulta externa Cirurgia I P3	Urina
FF43727	19	1.12.10	*K. pneumoniae*	Consulta externa Cirurgia I P3	Pus
FF95331		20.04.11	*K. pneumoniae*	Cirurgia I P3	Pus
FF61095	20	19.01.11	*K. pneumoniae*	Cirurgia P5	Urina
FF67671	21	4.02.11	*K. pneumoniae*	Cirurgia Vascular P4	Pus
FF69633	22	9.02.11	*K. pneumoniae*	Cirurgia I P3	Pus
FF72562	23	17.02.11	*K. pneumoniae*	Neurologia P7	Urina
FF73977	24	21.02.11	*K. pneumoniae*	Unidade Cuidados Intensivos Pneumologia	Pus
FF76635	25	28.02.11	*K. pneumoniae*	Cirurgia Vascular P4	Pus
FF78588		4.03.11	*E. coli*	Cirurgia Vascular P4	Pus
FF84337	26	22.03.11	*K. oxytoca*	Pro Cirurgia I P3	Pus
FF85815		26.03.11	*K. oxytoca*	Pro Cirurgia I P3	Pus
FF87733		31.03.11	*K. oxytoca*	Cirurgia I P3	Líquido ascítico
FF10424		6.05.11	*K. oxytoca*	SO Cirurgia I P3	Líquido ascítico
FF87582	27	30.03.11	*K. pneumoniae*	Cirurgia I P3	Urina
FF91488	28	11.04.11	*K. pneumoniae*	Cirurgia I P3	Urina
FF98197	29	29.04.11	*C. freundii*	Medicina II	Urina
FF22073	30	9.06.11	*K. pneumoniae*	Cirurgia I P3	Urina
FF31149	31	9.07.11	*K. pneumoniae*	Pneumologia	Urina

SO, Sala de Observações da Urgência; P3, piso 3; P4, piso 4; P5, piso 5; P8, piso 8.

Klebsiella oxytoca (n=7), *Enterobacter aerogenes* (n=2), *Escherichia coli* (n=2) e *Citrobacter freundii* (n=1) isolados de diferentes produtos biológicos: pus (n=13), urina (n=14), sangue (n=6), secreções brônquicas (n=4), exsudado purulento (n=1), líquido peritoneal (n=1) e líquido ascítico (n=2). A maioria dos isolados (n=35, 85,4%) era proveniente de 31 doentes hospitalizados nos serviços de cirurgia, localizados em diferentes pisos (P), do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, (Tabela I).

Do estudo da susceptibilidade aos antibióticos, frequentemente utilizados na prática clínica, ß-lactâmicos, aminoglícosidos, quinolonas, verificou-se a maior percentagem (Figura 1) de resistência à ceftazidima 97,6%, amoxicilina/ácido clavulânico 95,1%, cefotaxima 87,8%, e cefoxitina 58,5%. No grupo dos carbapenemos, o imipenemo foi o antibiótico com menor percentagem de resistência 53,7%, enquanto para o meropenemo verificou-se um valor de 87,8%. Para os restantes antibióticos as percentagens de resistência foram para a gentamicina 48,1%, seguida da tigeciclina 41,5% e ciprofloxacina 29,3%. A tigeciclina e a gentamicina foram os antibióticos em que se verificou uma maior percentagem de estirpes com susceptibilidade intermédia de 50% e 24,4%, respectivamente. Todas as estirpes mostraram susceptibilidade à fosfomicina.

Em todos os isolados foi identificada uma ß-lactamase da classe A de Ambler, classificada como carbapenemase do tipo serina, KPC-3 com capacidade hidrolítica para os antimicrobianos: imipenemo, meropenemo, aztreonamo, ceftazidima, cefotaxima, cefepima e cefoxitina. Não foram detectados os genes de outras carbapenemases incluídas no grupo B metalo-b-lactamases (bla_{NDM}, bla_{IMP}, bla_{VIM}) e do grupo D (bla_{OXA-48}).

Pelo menos uma ß-lactamase de espectro restrito TEM-1 (88%) e SHV-1 (65%) foi encontrada associada à carbapenemase KPC-3 em todos os isolados. As ß-lactamases de espectro alargado (ESBLs) foram identificadas em 17,1% dos isolados, nomeadamente: a SHV-35 em K.

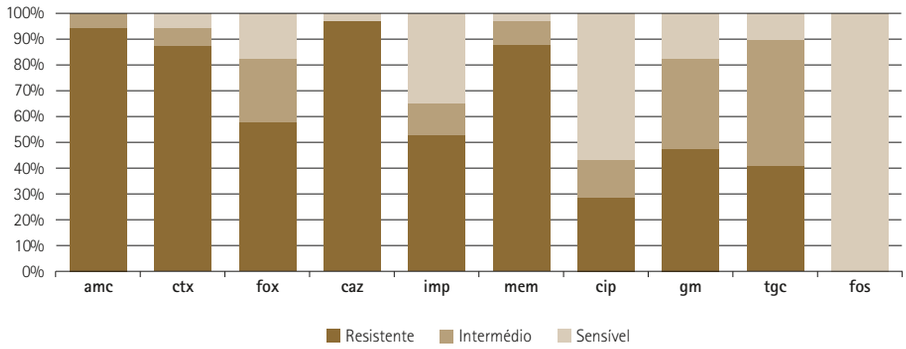


Figura 1: Susceptibilidade aos antibióticos dos 41 isolados clínicos, produtores da carbapenemase KPC-3. **amc** – amoxicilina/ácido clavulânico; **ctx** – cefotaxima; **fox** – cefoxitina; **caz** – ceftazidima; **imp** – imipenemo; **mem** – meropenemo; **cip** – ciprofloxacina; **gm** – gentamicina; **tgc** – tigeciclina; **fos** – fosfomicina.

pneumoniae FF2999, a SHV-12 em K. oxytoca FF3051 e a cefotaximase CTX-M-15 em cinco isolados de K. pneumoniae. A cefalosporinase DHA-1, ß-lactamase da classe C, foi detectada em três isolados de K. oxytoca (Figura 2).

A presença da carbapenemase KPC-3 não explica, por si só, o perfil de resistência aos carbapenemos. A resistência ao imipenemo e meropenemo pode estar associada à alteração da permeabilidade da membrana externa[24]. Modificações estruturais das porinas, por mutação ou deleção nos genes *ompK35* e/ou *ompK36* em *Klebsiella* spp contribuem para maior resistência ao meropenemo, ertapenemo, cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima e cefepima[25, 26, 27]. Estes genes codificam para as porinas OmpK35 e OmpK36 da membrana externa responsáveis pela entrada dos carbapenemos na célula bacteriana. Nos 14 isolados (34,1%) com menor susceptibilidade ao meropenemo e ao imipenemo não se detectou o gene *ompK35*, assim como para um isolado, os dois genes *ompK35* e *ompK36*. Os restantes isolados não apresentaram alteração na sequência nucleotídica dos genes *ompK35* e *ompK36*, pelo que implicitamente se pode deduzir que a resistência aos carbapenemos nestes isolados se deve a um elevado número de cópias do gene e/ou a uma elevada expressão do gene bla_{KPC-3}.

Todos os isolados possuíam plasmídeos inseridos em diferentes grupos de incompatibilidade, dos quais o predominante foi o IncF (85%) (Figura 3). Verificou-se também a existência doutros grupos IncFIA (15%), IncA/C (10%), IncFIC (20%), IncHI1 (20%) e IncHI2 (15%). Por conjugação com a estirpe receptora *E. coli* J53, resistente à azida sódica, verificou-se a transferência de um plasmídeo do grupo IncF. Todos os transconjungantes apresentaram perfis de susceptibilidade semelhantes às estirpes dadoras, com resistência à amoxicilina/ácido clavulânico, cefotaxima e ceftazidima, enquanto para os carbapenemos e cefoxitina diminuição da susceptibilidade, dado que não estavam sobre a influência das porinas.

Para a caracterização molecular recorreu-se a duas técnicas de tipificação M13 e BOX, o que permitiu confirmar alguns resultados e definir 11 perfis electroforéticos entre os 29 isolados de *K. pneumoniae*. O perfil **A** predominante foi encontrado nas estirpes provenientes de cinco doentes do Serviço de Cirurgia Cardiotorácica (FF2833, FF2909, FF2948, FF2954, FF2958, FF2959 e FF2955) enquanto o perfil **B**, diferente do perfil **A** apenas numa banda, foi identificado na estirpe FF2949 de outro doente deste serviço. As restantes estirpes de *K. pneumoniae* (n=18) apresentaram perfis electroforéticos distintos. Todos os isolados pelo método MLST (Multi Locus Sequence Typing) foram incluídos na mesma sequência tipo ST14.

Nos restantes isolados *K. oxytoca* (n=7), *E. coli* (n=2) e *Enterobacter aerogenes* (n=2) não apresentaram perfis electroforéticos distintos entre os isolados da mesma espécie.

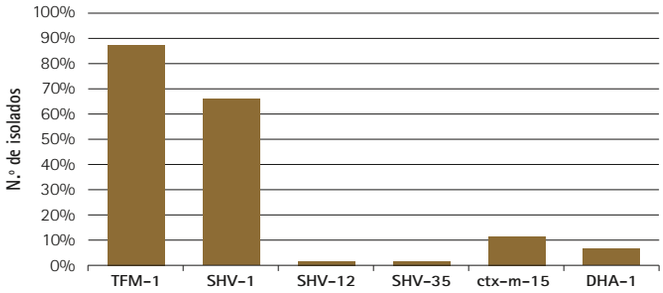


Figura 2: ß-lactamases encontradas nos 41 isolados clínicos associadas à carbapenemase KPC-3.

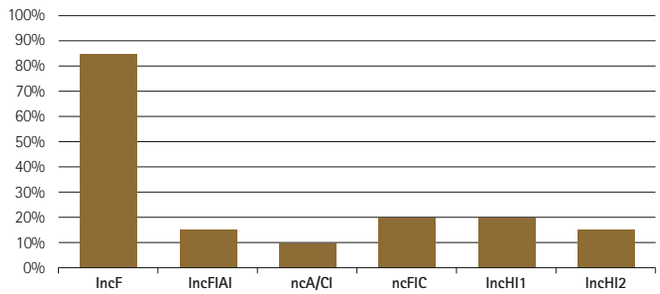


Figura 3: Grupos de incompatibilidade dos plasmídeos detectados nos 41 isolados clínicos, produtores da carbapenemase KPC-3.

/ Discussão

A emergência e disseminação global de *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos constituim uma ameaça à saúde pública. Estirpes produtoras de carbapenemases do grupo serina KPC-3 são caracterizadas por resistência a todos os ß-lactâmicos, incluindo cefalosporinas, carbapenemos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos [1, 2].

A associação da ß-lactamase SHV-1 e/ou TEM-1 com a carbapenemase KPC-3 é observada em todos os isolados. Estas ß-lactamases de espectro restrito, identificadas em 1965, são encontradas frequentemente em *Enterobacteriaceae* e conferem resistência às penicilinas e às cefalosporinas de 1.ª geração[28]. As ESBLs foram identificadas em 17,1% dos isolados, hidrolizam as cefalosporinas de espectro alargado e quando associadas à carbapenemase KPC-3 conferem um espectro de resistência mais alargado aos antibióticos b-lactâmicos, inclusive aos carbapenemos. A enzima SHV-35, apenas encontrada no Reino Unido (GenBank: AY070258.1), foi identificada no isolado *K. pneumoniae* FF2999 que apresentou um fenótipo de maior resistência à cefepima, cefalosporina de 4.ª geração, quando comparado com o da estirpe FF2949 isolada dois meses antes do mesmo doente e com um perfil genómico igual. Embora estas estirpes tenham o gene bla_{KPC-3} num plasmídeo do grupo de incompatibilidade IncF, a estirpe FF2999 adquiriu outro plasmídeo do grupo IncFIA onde estava localizado o gene bla_{SHV-35}. No isolado FF3051 identificou-se a enzima SHV-12, estando descrita a associação desta ESBL com a carbapenemase KPC-2 em França[29] e que difere da SHV-1 por substituição de três aminoácidos, o que se traduz por um aumento da resistência à ceftazidima e cefotaxima[30]. A associação da carbapenemase KPC-3 com a cefotaximase CTX-M-15 foi observada em cinco isolados (FF29078, FF43201, FF43727, FF91488, FF95331) identificadas com o mesm ST14, mas diferente da estirpe *K. pneumoniae* ST11, encontrada em 2009, nos Países Nórdicos[31].

As ß-lactamases AmpC plasmídicas, também designadas de cefalosporinases, encontram-se disseminadas entre as *Enterobacteriaceae*. A cefalosporinase DHA-1 associada a penicilinase KPC-3 foi identificada em dois isolados de *K. oxytoca*, ambos provenientes do mesmo doente e com elevada resistência para a cefotaxima, cefoxitina, ceftazidima, aztreonamo e carbapenemos. Este fenótipo de resistência deve-se não só às duas enzimas, como também, à ausência da expressão da proteína de transporte da membrana externa a porina OmpK35. Até à data não foi descrita a associação da DHA-1 com a KPC-3, apenas com a variante KPC-2[32].

A localização do gene bla_{KPC} tem sido observada em plasmídeos de diversos tamanhos, que podem apresentar mais de uma cópia do gene, demonstrando alta capacidade de mobilização[33, 34]. Dos diferentes grupos de incompatibilidade de plasmídeos encontrados é ao grupo IncF que o gene bla_{KPC-3} está associado. Este plasmídeo apresenta uma elevada capacidade de transferência tendo sido demonstrado pela taxa de transferência *in vitro* após conjugação com a estirpe de referência *E. coli* J53 azida resistente, como também *in vivo* pela disseminação entre os géneros bacterianos *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. e *Escherichia coli* identificados durante o estudo.

A técnica MLST, utilizada na caracterização de isolados bacterianos, permite a análise de sequências de genes conservados (*housekeeping*), que são comparadas numa base de dados internacional, facilitando a troca de informação e o estudo da disseminação das estirpes à escala global[35]. De acordo com a combinação de alelos, identificou-se apenas uma sequência tipo ST14 para todos os isolados, embora tenham sido detectados diferentes perfis genómicos. Este resultado é consistente com as técnicas utilizadas, o M13 e BOX *fingerprinting* que permitem detectar rearranjos cromossomais causados por elementos móveis, enquanto no MLST a análise baseia-se na homologia de genes conservados, sendo assim mais apropriado para estabelecer filogenias em larga escala. Estirpes com um mesmo ST podem então apresentar diferentes perfis genómicos com outros métodos de tipificação baseados na reacção de PCR[36]. As estirpes de *K. pneumoniae* ST14, com um elevado potencial de disseminação a nível global, têm sido descritas como responsáveis por *outbreaks*, inclusivamente Oteo *et al.* (2009) referem esta estirpe como o "novo MRSA" devido à sua distribuição internacional e aos marcadores de resistência que lhe estão associados, incluindo a metalo-ß-lactamase NDM-1[37]. Efectivamente todas as estirpes de *K. pneumoniae* produtoras da carbapenemase KPC-3 são do grupo ST14, com excepção das duas primeiras estirpes de *K. pneumoniae* ST11

identificadas, pela primeira vez em Portugal, numa unidade pediátrica deste Hospital em 2009[5]. A estirpe ST11 não foi detectada posteriormente tendo sido substituida pela estirpe ST14, pelo que podemos inferir não só a disseminação clonal da *K. pneumoniae* ST14, mas também a disseminação de um plasmídeo contendo o gene bla_{KPC-3} entre diferentes espécies bacterianas.

O controlo de uma infecção associada aos cuidados de saúde e o estudo epidemiológico pressupõem o conhecimento do parentesco biológico e genético entre as bactérias multirresistentes. A necessidade de determinar a relação entre os microrganismos surge, durante o aparecimento de surtos com origem em bactérias da mesma espécie e com o mesmo fenótipo de resistência antimicrobiana, permitindo identificar uma disseminação clonal ou plasmídica e em algumas situações a fonte de infecção. Durante o tempo que decorreu este estudo,no doente D1 do sexo masculino, 72 anos, transferido do Hospital da área de residência para o Serviço de Cirurgia Cardiotorácica do Hospital de Santa Maria, foi isolada da expectoração, a 12 de Novembro de 2009, a estirpe de *K. pneumoniae* FF2833 produtora da KPC-3. Posteriormente, neste serviço, em cinco doentes (D2-D6) foram identificados oito isolados de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenemos. De acordo com a caracterização molecular todos os isolados apresentaram o mesmo **perfil A**, o que pode confirmar a disseminação clonal de uma estirpe por transmissão cruzada entre doentes. No doente D6, do sexo masculino com 93 anos, a 9 de Fevereiro de 2010, foi identificado um isolado com o perfil **B** diferindo do primeiro com o perfil **A** numa banda electroforética, sugerindo mutações ou inserções ao nível do genoma. Este doente foi posteriormente transferido para o Serviço de Cirurgia I. Desde então, neste Serviço foram detectados isolados de *Klebsiella* spp., com diferentes perfis genómicos, assim como estirpes de *E. coli* produtoras da carbapenemase KPC-3, reforçando neste caso a transmissão por transferência horizontal de plasmídeos entre géneros diferentes.

/ Conclusão

Neste estudo verificou-se a disseminação da carbapenemase KPC-3 por transmissão horizontal entre as diferentes espécies bacterianas *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *E. aerogenes* e *C. freundii*, associada ao plasmídeo conjugativo do grupo de incompatibilidade IncF.

O gene bla_{KPC-3} foi encontrado maioritariamente em isolados de *K. pneumoniae* ST14. Estas estirpes têm um elevado potencial de disseminação e de virulência, sendo frequentemente responsáveis por surtos hospitalares a nível mundial.

O conhecimento dos mecanismos resistência aos antibióticos e da caracterização molecular das estirpes hospitalares aumenta a capacidade dos microbiologistas e epidemiologistas na monitorização da propagação da resistência aos antibióticos entre unidades de saúde e a comunidade.

/ Bibliografia

1. Bilavsky E, Schwaber MJ, Carmeli Y. "How to stem the tide of carbapenemase-producing enterobacteriaceae?: proactive versus reactive strategies". *Curr Opin Infect Dis.* 2010; 23:327-31.

2. Stuart CJ, Leverstein-Van HMA. "Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae". *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36:205-10.

3. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. "Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*". *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45:1151-61.

4. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. "KPC carbapenemases: what is at stake in clinical microbiology?". *Pathol Biol.* 2010; 58:39-45.

5. Machado P, Silva A, Lito L, Melo-Cristino J, Duarte A. "Emergence of *Klebsiella pneumoniae* ST-11 producing KPC-3 carbaoenemase at a Lisbon hospital". *Clin Microbiol Infect.* 2010; Supl:16.

6. Endimiani A, Carias LL, Hujer AM, Bethel CR, Hujer KM, Perez F, Hutton RA, Fox WR, Hall GS, Jacobs MR, Paterson DL, Rice LB, Jenkins SG, Tenover FC, Bonomo RA. "Presence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolates possessing blaKPC in the United States". *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2680-2.

7. Hossain A, Ferraro MJ, Pino RM, Dew RB, Moland S, Lockhart TJ, Thomson KS, Goering RV, Hanson ND. "Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 in an *Enterobacter* sp". *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48:4438-40.

8. Rasheed JK, Biddle JW, Anderson KF, Washer L, Chenoweth C, Perrin J, Newton DW, Patel JB. "Detection of the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase type 2 Carbapenem-hydrolyzing enzyme in clinical isolates of *Citrobacter freundii* and *K. oxytoca* carrying a common plasmid". *J Clin Microbiol.* 2008;46: 2066-9.

9. Naas T, Cuzon G, Villegas MV, Lartigue MF, Quinn JP, Nordmann P. "Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase bla KPC gene". *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:1257-63.

10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. M-100-S20, 2010; Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.

11. EUCAST Disk Diffusion Test for Routine Antimicrobial Susceptibility Testing. http://www.eucast.org/eucast_disk_diffusion_test/ (January 2011, date last accessed).

12. Grundmann HJ, Towner KJ, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Maher M, Seifert H, Vaneechoutte M. "Multicenter study using standardized protocols and reagents for evaluation of reproducibility of PCR-based fingerprinting of *Acinetobacter* spp". *J Clin Microbiol.* 1997; 35:3071-7.

13. Tikoo A, Tripathi AK, Verma SC, Agrawal N, Nath G. "Application of PCR fingerprinting techniques for identification and discrimination of *Salmonella* isolates". *Current Science.* 2001; 80, 8:1449-1452

14. Diancourt L, Passet V, Verhoef J, Grimont PA, Brisse S. "Multilocus sequence typing of *Klebsiella pneumoniae* nosocomial isolates". *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 4178-82.

15. Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, Nakashima K, Ito H, Ohsuka S, Shimokata K, Kato N, Ohta M. "PCR detection of metallo-beta-lactamase gene (blaIMP) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum beta-lactams". *J Clin Microbiol.* 1996; 34:2909-13.

16. Lee K, Lim JB, Yum JH, Yong D, Chong Y, Kim JM, "Livermore DM. bla(VIM-2) cassette-containing novel integrons in metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* isolates disseminated in a Korean hospital". *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 ; 46 :1053-8.

17. Poirel L, Al Maskari Z, Al Rashdi F, Bernabeu S, Nordmann P. "NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in the Sultanate of Oman". *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66:304-6.

18. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. "Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in Klebsiella pneumoniae". *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48:15-22.

19. Pitout JD, Thomson KS, Hanson ND, Ehrhardt AF, Moland ES, Sanders CC. "beta-Lactamases responsible for resistance to expanded-spectrum cephalosporins in *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Proteus mirabilis* isolates recovered in South Africa". *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42:1350-4.

20. Conceicao T, Brizio A, Duarte A, Lito LM, Cristino JM, Salgado MJ. "First description of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* in Portugal". *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:477-8.

21. Yan JJ, Ko WC, Jung YC, Chuang CL, Wu JJ. "Emergence of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing inducible DHA-1 beta-lactamase in a university hospital in Taiwan". *J Clin Microbiol.* 2002; 40:3121-6.

22. Navarro F, Perez-Trallero E, Marimon JM, Aliaga R, Gomariz M, Mirelis B. "CMY-2-producing *Salmonella enterica, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* strains isolated in Spain (October 1999-December 2000)". *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48:383-9.

23. Carattoli A, Bertini A, Villa L, Falbo V, Hopkins KL,Threlfall EJ. "Identification of plasmids by PCR-based replicon typing". *J Microbiol Methods.* 2005; 63:219-28.

24. Kitchel B, Rasheed JK, Endimiani A, Hujer AM, Anderson KF, Bonomo RA, Patel JB. "Genetic factors associated with elevated carbapenem resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*". *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:4201-7.

25. Tsai YK, Fung CP, Lin JC, Chen JH, Chang FY, Chen TL, Siu LK. "*Klebsiella pneumoniae* outer membrane porins OmpK35 and OmpK36 play roles in both antimicrobial resistance and virulence". *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:1485-93.

26. Jacoby GA, Mills DM, Chow N. "Role of beta-lactamases and porins in resistance to ertapenem and other beta-lactams in *Klebsiella pneumoniae*". *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48:3203-6.

27. Domenech-Sanchez A, Martinez-Martinez L, Hernandez-Alles S, del Carmen Conejo M, Pascual A, Tomas JM, Alberti S, Benedi VJ. "Role of *Klebsiella pneumoniae* OmpK35 porin in antimicrobial resistance". *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3332-5.

28. Bush K. "Bench-to-bedside review:The role of beta-lactamases in antibiotic-resistant Gram-negative infections". *Crit Care.* 2010; 14:224.

29. Kassis-Chikhani N, Decre D, Ichai P, Sengelin C, Geneste D, Mihaila L, Dussaix E, Arlet G. "Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 and SHV-12 in a French hospital". *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1539-40.

30. Nuesch-Inderbinen MT, Kayser FH, Hachler H. "Survey and molecular genetics of SHV beta-lactamases in Enterobacteriaceae in Switzerland: two novel enzymes, SHV-11 and SHV-12". *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41:943-9.

31. Samuelsen O, Naseer U, Tofteland S, Skutlaberg DH, Onken A, Hjetland R, Sundsfjord A, Giske CG. "Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing plasmid-mediated KPC carbapenemase in Norway and Sweden". *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63:654-8.

32. Jiang Y, Yu D, Wei Z, Shen P, Zhou Z, Yu Y. "Complete nucleotide sequence of *Klebsiella pneumoniae* multidrug resistance plasmid pKP048, carrying blaKPC-2, blaDHA-1, qnrB4, and armA". *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:3967-9.

33. Yang Q, Wang H, Sun H, Chen H, Xu Y, Chen M. "Phenotypic and genotypic characterization of Enterobacteriaceae with decreased susceptibility to carbapenems: results from large hospital-based surveillance studies in China". *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:573-7.

34. Gootz TD, Lescoe MK, Dib-Hajj F, Dougherty BA, He W, Della-Latta P, Huard RC. "Genetic organization of transposase regions surrounding blaKPC carbapenemase genes on plasmids from *Klebsiella* strains isolated in a New York City hospital". *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53:1998-2004.

35. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, Zhang Q, Zhou J, Zurth K, Caugant DA, Feavers IM, Achtman M, Spratt BG. "Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms". *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 95:3140-5.

36. Vimont S, Mnif B, Fevre C, Brisse S. "Comparison of PFGE and multilocus sequence typing for analysis of *Klebsiella pneumoniae* isolates". *J Med Microbiol.* 2008; 57:1308-10.

37. Oteo J, Cuevas O, Lopez-Rodriguez I, Banderas-Florido A, Vindel A, Perez-Vazquez M, Bautista V, Arroyo M, Garcia-Caballero J, Marin-Casanova P, Gonzalez-Sanz R, Fuentes-Gomez V, Ona-Compan S, Garcia-Cobos S, Campos J. "Emergence of CTX-M-15-producing Klebsiella pneumoniae of multilocus sequence types 1, 11, 14, 17, 20, 35 and 36 as pathogens and colonizers in newborns and adults". *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64:524-8.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Derrames pleurais parapneumónicos em pediatria: A experiência de um serviço de pediatria geral

Pediatric parapneumonic pleural effusions: Experience from a district hospital

/ C. Resende[1] / E. Santos[1] / I. Santos[1] / Luís Lito[2] / G. Laranjo[2] / F. Simões[3] / C. Salgado[4] / C. Faria[3]

[1] Interna de Pediatria
[2] Assistente Hospitalar de Pediatria
[3] Assistente Hospitalar Graduado de Pediatria
[4] Chefe de Serviço de Cirurgia Pediátrica

Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Correspondência:
Catarina Resende
Serviço de Pediatria
Centro Hospitalar Tondela-Viseu
Travessa da Ribeira
4690-048 – Cinfães
Telefone: +351 93 6677566
e-mail: resende_cat@hotmail.com

/ Resumo

Introdução: Os derrames pleurais parapneumónicos são uma das complicações das pneumonias na população pediátrica, associando-se a aumento da morbilidade.
Objectivos: Caracterizar a população de crianças/adolescentes com derrame pleural parapneumónico, internadas no Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Tondela-Viseu.
Material e métodos: Revisão casuística dos processos clínicos dos doentes internados com o diagnóstico de derrame pleural parapneumónico de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2010.
Resultados: Verificaram-se 73 internamentos por derrame pleural parapneumónico. A idade média foi de 6,5 anos. O principal sintoma na apresentação foi a febre (86%), seguido de tosse (64%) e toracalgia (45%). Setenta e quatro por cento das crianças apresentavam derrame pleural na radiografia de tórax da admissão e 31,5% dos pacientes realizaram ecografia torácica. Foi possível isolamento de agente etiológico em 12 casos (16,4%), sendo o *Streptococcus pneumoniae* o mais frequente (58%). Trinta e uma crianças (42,5%) iniciaram tratamento com ampicilina e foi necessária drenagem torácica em 43,8%. Três pacientes foram submetidos a toracoscopia. A duração média do internamento foi de 12 dias.
Conclusão: A abordagem dos derrames pleurais parapneumónicos permanece controversa. A maioria das crianças evolui favoravelmente com tratamento conservador. Contudo, quando não se verifica resposta clínica o doente deve ser orientado para centros de referência.

Palavras-chave: derrame pleural parapneumónico, toracocentese, drenagem pleural.

/ Abstract

Introduction: *Pediatric parapneumonic pleural effusions are a complication resulting from pneumonia and are associated with increased morbidity.*
Purpose: *Characterize the population of children with parapneumonic pleural effusion, admitted to the pediatric service of the Centro Hospitalar Tondela-Viseu.*
Material and Methods: *Casuistic review of clinical files of patients admitted with the diagnosis of parapneumonic pleural effusion to the Pediatric Unit, from January 2000 to December 2010.*

Results: *Were admitted 73 children with pediatric parapneumonic pleural effusions. The mean age was 6,5 years. The main symptom to presentation was fever (86%), followed by cough (64%) and thoracalgia (45%). 74% of patients presented pleural effusion in thorax X-ray on admission and 35% of these cases requested a chest sonogram. The etiologic agent was identified in 12 patients (16,4%), and the most frequently isolated agent was Streptococcus pneumoniae (58%). Thirty-one children/adolescents (42,5%) started treatment with ampicilin and chest tube drainage was required in 43,8% of cases. Three patients were submitted to thorascoscopy. Median length of hospitalization was 12 days.*
Conclusions: *Pediatric management of pleural effusions remains controversial. Most children respond well to conservative treatment. However, if the patient does not respond to conventional treatment, a transfer to reference centers should be carried out.*

Palavras-chave: *parapneumonic effusion, thoracentesis, pleural drainage.*

/ Introdução

Os derrames Pleurais Parapneumónicos complicam aproximadamente 40% das pneumonias bacterianas admitidas em hospitais[1]. Alguns autores consideram que 0,6 a 2% de todas as pneumonias evoluem para empiema[2, 3, 4, 5]. O número de derrames pleurais parapneumónicos parece estar a aumentar nos EUA e Reino Unido[7, 8, 9], com uma incidência actual de 3.3 por 100000 crianças[6, 14].

O desenvolvimento do derrame pleural parapneumónico processa-se em três estadios: exsudativo, ou fase inicial, na qual o líquido pleural é claro, com baixa celularidade; fase fibrinopurulenta com acumulação progressiva de fibrina e aumento da celularidade; e por fim, fase organizada na qual há formação de uma membrana fibrosa que impede a expansão e o normal funcionamento do pulmão[13, 14, 15, 18].

A etiologia dos derrames pleurais parapneumónicos tem-se vindo a modificar ao longo dos anos, quer pelo uso de antibióticos com o consequente aparecimento de resistências, quer também pelo desenvolvimento de novas vacinas[13]. Contudo, os agentes mais frequentes continuam a ser o *Streptococcus pneumoniae* e o *Staphylococcus Aureus*[4, 13, 15, 16].

Considera-se a existência de um derrame pleural parapneumónico complicado se o seu pH for <7,21, se existir isolamento de agente microbiológico e/ou presença de septos ou loculações na cavidade pleural[15, 17, 18] .

Os sintomas de apresentação de derrame pleural parapneumónico podem estar relacionados com a pneumonia subjacente ou com sintomas tardios relacionados com o próprio derrame[13, 14, 19]. Assim, a apresentação clínica depende da rapidez do seu desenvolvimento, da quantidade de líquido pleural, da natureza do distúrbio subjacente e do estado cardiopulmonar da criança. Perante uma pneumonia bacteriana a manutenção da febre ou mau estado geral 48h após o início da terapêutica antibiótica, deve alertar para a possibilidade de potenciais complicações, nomeadamente derrame pleural[14, 17].

Os exames complementares fundamentais para o diagnóstico de derrame pleural são a radiografia e a ecografia torácicas, sendo esta última o exame mais útil na orientação do tratamento[13, 14]. A tomografia computorizada torácica não está indicada de forma sistemática, sendo útil para estudo do parênquima subjacente e para avaliar outras possíveis complicações[14, 20].



A abordagem terapêutica é controversa. Dependendo de diferentes centros, varia de uma abordagem conservadora com antibióticos em combinação com toracocentese/drenagem pleural contínua, a estratégias activas como a instilação intrapleural de fibrinolíticos, a realização de videotoracoscopia ou a toracotomia[14, 21, 22]. A decisão terapêutica deve ser individualizada, com base no quadro clínico da criança, nas características do líquido pleural, na experiência dos profissionais de saúde e nas condições técnicas da instituição[2, 4].

O objetivo deste estudo foi caracterizar os casos de derrame pleural parapneumónico internados no Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, num período de 10 anos.

/ Material e Métodos

Foi efetuada uma revisão retrospetiva dos processos clínicos dos doentes internados no serviço de pediatria do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, com idade superior a 28 dias e inferior a 18 anos, com o diagnóstico de derrame pleural parapneumónico. O estudo foi efetuado no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2000 e 31 de Dezembro de 2010.

O diagnóstico de derrame pleural parapneumónico foi baseado em dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos. Foram excluídos os derrames pleurais de origem traumática, neoplásica, cardiogénica, nefrológica e os derrames pleurais de etiologia tuberculosa.

Procedeu-se à análise dos processos clínicos com a colheita de dados demográficos, sintomas de apresentação, avaliação laboratorial e imagiológica, realização de toracocentese e estudo do líquido pleural, terapêutica instituída, complicações e destino após a alta. A informação recolhida foi inserida numa base de dados Microsoft Excell ®2007.

/ Resultados

Entre o ano 2000 e 2010 verificaram-se 73 internamentos por derrame pleural parapneumónico (média de 6,6 casos por ano), constatando-se uma diminuição no número de internamentos nos últimos três anos (Figura 1). No que respeita à sazonalidade dos internamentos verificou-se uma queda nos meses de Verão (Junho a Setembro), com um maior número de admissões durante os meses de Dezembro e Fevereiro.

As crianças/adolescentes apresentavam idades compreendidas entre os nove meses e 18 anos, com 64,4% dos internamentos a corresponderem a crianças com menos de 9 anos. A idade média foi de 6,5 anos (Figura 2). Verificou-se um discreto predomínio do sexo masculino (52%).

Trinta e seis por cento dos doentes (49,3%), recorreu ao Serviço de Urgência por iniciativa própria. Foram referenciados dos cuidados de saúde primários para a urgência pediátrica (UP) 24 casos (32,9%) e seis foram transferidos de outro hospital.

Desde 2002, apenas 16 crianças (21,9%) efetuaram vacinação antipneumocócica.

Cerca de 38,4% das crianças (28 casos) apresentavam antecedentes pessoais de relevo, sendo os mais importantes, as doenças respiratórias (13 casos; 17,8%) e as neuromusculares (seis casos; 8,2%) (Quadro I).

QUADRO I - ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	
Antecedentes Patológicos	**N**
Pneumonia anterior/recorrente	7
Asma	6
Doença Neuromuscular	6
Défice IgA	3
Varicela	2
Cardiopatia	2
Pós-apendicectomia	1
Tumor renal	1

QUADRO II – EXAME BIOQUÍMICO DO LÍQUIDO PLEURAL				
	pH	**Glicose (mg/dL)**	**LDH (U/L)**	**Proteínas (g/dL)**
Mínimo	7,1	5	75	2,8
Máximo	7,5	95	35776	5,4
Média	7,25	38,2	5965,5	4,6
Mediana	7,2	30	2174	4,5

QUADRO III – ANTIBIOTERAPIA REALIZADA APÓS DIAGNÓSTICO	
Antibióticos	**N**
Ampicilina	31
Cefuroxime	26
Ceftriaxone	7
Amoxicilina + ácido clavulânico	5
Outra combinação	4

Os sintomas mais frequentes à admissão foram: febre (86,3%), tosse (64,3%), toracalgia (45,2%) e dificuldade respiratória (31,5%) (Figura 3). O início da sintomatologia ocorreu entre um e 21 dias antes do diagnóstico (média de 5,7 dias; mediana cinco dias).

Trinta e oito doentes (52%) tinham sido submetidos a tratamento antibiótico prévio, sendo o mais frequente a amoxicilina (15 casos; 39%), seguido da associação amoxicilina + ácido clavulânico (oito casos; 21%).

Foi constatada leucocitose superior a 15 x 10^9/L em 48% dos leucogramas realizados e o valor médio da PCR foi de 10,8 mg/dL (mínimo de 0,2 mg/dL e máximo de 44,4 mg/dL).

A radiografia de tórax realizada à admissão revelou derrame pleural unilateral em 74% das crianças (54 casos), dos quais 53,7% foram à direita. Os restantes 16 casos (21,9%) apresentavam padrão radiológico inicial compatível apenas com pneumonia com posterior evolução para derrame pleural. A ecografia torácica foi efectuada em 31,5% (23 casos) e dez crianças realizaram tomografia computorizada (TAC) torácica. Foram descritas loculações em 22% (16 casos).

A toracocentese foi realizada em 35 casos (48%) e a análise do líquido pleural foi compatível com exsudato em todas elas (Quadro II).

O agente etiológico foi identificado em apenas 12 crianças (16,4%): sete casos de *Streptococcus pneumoniae*, dois casos de *Staphylococcus aureus*, dois casos de *Mycoplasma pneumoniae* e um caso de *Haemophilus influenzae*. A identificação microbiológica realizou-se através da cultura do líquido pleural em sete casos (58,3%), através da hemocultura em três casos (25%) e através de serologia em dois casos (16,7%).

Trinta e uma crianças/adolescentes (41,5%) iniciaram antibioterapia empírica com ampicilina, 26 (35,6%) com cefuroxime, sete com ceftriaxone, cinco com amoxicilina + ácido clavulânico e os restantes com outra associação antibiótica (Quadro III). Houve necessidade de alteração da antibioterapia instituída em 22 casos (30%). Destas, 15 ocorreram por má resposta ao tratamento inicial, tendo-se optado por substituir a ampicilina por vancomicina em dez casos, por ceftriaxone em três casos e associar flucloxacilina em dois casos. As restantes alterações terapêuticas foram realizadas de acordo com o antibiograma. A terapeutica antibiótica endovenosa foi mantida por um período que variou entre 24h e 47 dias (média de 11,6 dias e mediana de dez dias). O período mínimo de 24 horas de medicação correspondeu a uma criança transferida para hospital central e o período máximo de 47 dias correspondeu a um empiema a *Streptococcus pneumoniae* complicado por abcesso pulmonar.

Trinta e dois doentes (43,8%) necessitaram de drenagem pleural contínua com uma duração média de seis dias. Não foram utilizados fibrinolíticos em nenhum dos casos. Três pacientes (4%) foram submetidos a toracoscopia com descorticação, sendo um no nosso hospital e dois após transferência para hospital central.

Em 56% dos doentes (41 casos) foi iniciada cinesioterapia respiratória durante o internamento.

Ocorreram complicações em dez crianças: três pneumotórax, três pneumatocelos, duas atelectasias, um abcesso pulmonar e uma paragem cardiorrespiratória reversível após manobras de reanimação.

A duração do internamento variou entre 24 horas a 47 dias, com uma média de 12 dias e uma mediana de dez dias.

Foi necessária a transferência de sete doentes para o hospital central: 3 por agravamento clínico durante o internamento, dois para realização de toracoscopia, um por necessidade de cuidados intensivos e um por ser a sua área de residência. Em quatro casos não foi encontrada informação sobre o destino após a alta. Não se verificaram óbitos.

/ Discussão

De acordo com alguns estudos o derrame pleural parapneumónico parece estar a aumentar, nomeadamente nos EUA e no Reino

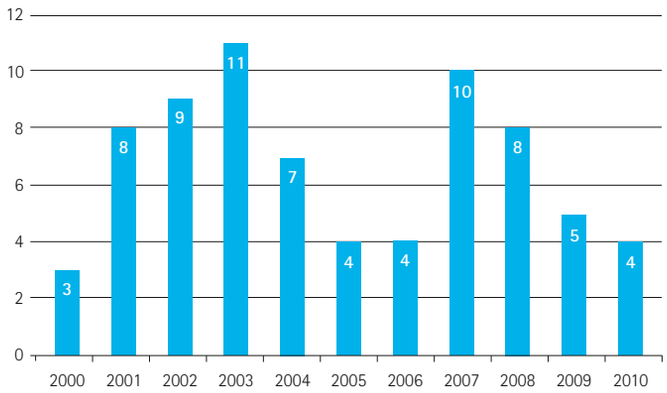


Figura 1: Distribuição do número de casos por ano.

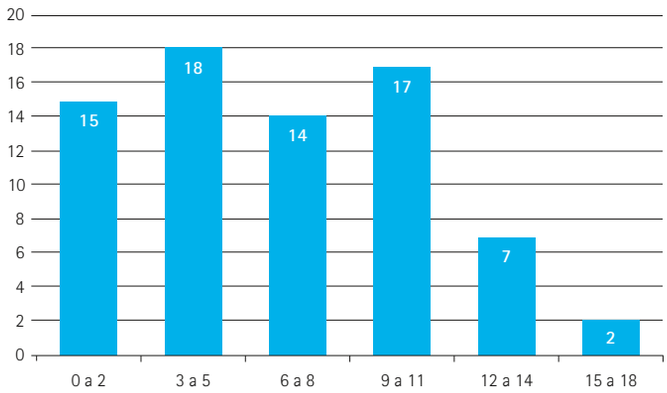


Figura 2: Distribuição do número de casos por idade.

Unido[9, 10, 14, 23, 24]. No nosso estudo verificou-se uma diminuição do número de internamentos por derrame pleural parapneumónico após o ano de 2007. Esta constatação poderá eventualmente ser devida ao aumento do número de crianças com vacina anti-pneumocócica a partir de 2005.

Apesar da bibliografia mostrar que a incidência de derrame pleural é superior no sexo masculino[14, 23], no nosso trabalho esta diferença não foi muito significativa (52% versus 48%). A sazonalidade encontrada está de acordo com a literatura[13, 14, 24] e o quadro clínico descrito é idêntico ao referido em diversas séries e artigos de revisão[13, 14, 17, 20].

Em relação à idade encontramos valores idênticos aos descritos em alguns artigos que apontam para uma idade média de 6-7 anos[2, 25, 27]. No entanto noutras séries verifica-se que a idade média é ligeiramente inferior (30 meses – 4 anos)[6, 15, 23, 24, 26].

No nosso trabalho verificou-se que apenas em uma das 16 crianças que tinham efetuado imunização antipneumocócica foi isolado o *Streptococcus pneumoniae*, provavelmente um serotipo não contido na vacina heptavalente.

As taxas de isolamento de agente etiológico no nosso estudo (16,4%) são inferiores às observadas em outras séries[6, 14, 16, 18, 20, 26, 28]. No entanto, Soares *et al* [2] num estudo realizado no norte de Portugal englobando 118 crianças/adolescentes internados com o diagnóstico de derrame pleural parapneumónico, aponta para taxas de isolamento de 17%. Este trabalho, tal como o nosso, engloba todos os tipos de derrames parapneumónicos e não apenas aqueles classificados como empiemas. Este facto diminui a percentagem de isolamentos em relação a séries que incluem no seu estudo apenas estes últimos[6, 14, 16, 18, 20]. O baixo índice de isolamento etiológico pode dever-se também à elevada administração de antibióticos previamente ao diagnóstico (52%)[23] e ao baixo número de doentes submetidos a toracocentese diagnóstica (48%), face a outros estudos [2, 6, 15, 26].

Tal como referido na literatura, no nosso caso o método de diagnóstico etiológico mais rentável foi a cultura do líquido pleural (66%)[2, 15, 23]. Os principais agentes isolados na nossa casuística estão em concordância com a literatura[2, 13, 16, 20, 23]. Assim, em diversos trabalhos recentes o *Streptococcus pneumoniae* foi o principal agente implicado na etiologia dos derrames pleurais parapneumónicos em crianças[2, 6, 18, 24, 26]. Contudo, o *Staphylococcus aureus* mantém-se um importante agente etiológico, sendo no trabalho de *Martins et al* [15] o agente mais frequentemente associado a derrame pleural parapneumónico complicado[14, 15].

De acordo com o descrito em outras séries a análise do líquido pleural é de extrema importância, não só para o isolamento do agente etiológico, mas também porque existem alguns parâmetros bioquímicos com correlação prognóstica. Assim, considera-se indicada drenagem pleural quando o pH do líquido pleural <7.2, glicose <40 mg/dL e/ou DHL >1000 UI/L[6, 14, 15, 18].

A percentagem de ecografias torácicas realizadas no nosso trabalho (39,7%) foi bastante inferior a outros estudos semelhantes. Nestes últimos a ecografia mostrou ser fundamental para a orientação terapêutica[2, 15, 22, 34], mas a sua utilização depende da experiência e disponibilidade dos vários centros.

A escolha do tratamento antibiótico empírico deve incluir no seu espectro de acção os agentes etiológicos mais frequentes, tendo em consideração os dados epidemiológicos locais. No nosso estudo, tal como noutros trabalhos nacionais[2, 15] a terapêutica de escolha foi predominantemente a ampicilina em 41,5% e o cefuroxime em 35,6%.

No contexto de má evolução clínica, uma das principais opções terapêuticas no nosso trabalho foi a administração de vancomicina. De acordo com a literatura este fármaco deve ser reservado para casos de maior gravidade ou na suspeita de infecção por Staphylococcus resistente à meticilina[33].

Dadas as novas opções terapêuticas a abordagem do derrame pleural parapneumónico em pediatria permanece controversa[14, 15, 18, 21, 22, 30]. Alguns autores defendem uma abordagem cirúrgica precoce, quer através de toracotomia quer por videotoracoscopia, alegando que esta se associa a uma mais rápida recuperação e a um menor

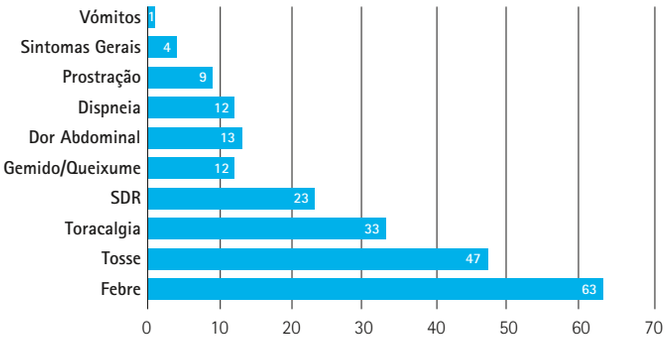


Figura 3: Sintomas à admissão.

tempo de hospitalização[22]. Pelo contrário outros autores defendem uma abordagem mais conservadora com administração de antibioterapia e drenagem pleural contínua, alegando ser esta menos invasiva[14, 22, 31, 32]. Não há evidência suficiente que comprove que a cirurgia precoce é superior à drenagem torácica. A prática de cada centro e a disponibilidade de cirurgiões torácicos tem um papel importante nesta decisão.

É consensual que sempre que não se verifica melhoria clínica ou radiológica com uma estratégia terapêutica conservadora, a situação deve ser discutida com um centro de referência e ser considerada a intervenção cirúrgica[14, 26].

A percentagem de doentes submetidos a drenagem pleural contínua (43,8%) foi inferior à obtida em outras séries. Este facto pode dever-se a que a maioria dos trabalhos engloba apenas empiemas/derrames parapneumonicos complicados[6, 15, 25, 26]. De facto, *Bronte et al* [23] num estudo que inclui, tal como o nosso, todos os tipos de derrames pleurais parapneumónicos, a percentagem total de doentes submetidos a drenagem pleural foi de 45,3%.

O número de toracoscopias efectuado (3) foi muito inferior ao observado noutros estudos[2, 15, 22, 25, 26], o que se deve a um maior investimento do nosso serviço na abordagem conservadora. A maioria dos estudos publicados[2, 15, 22, 25, 26] é desenvolvida em hospitais centrais de referência que possuem cuidados especializados de pneumologia, cirurgia e anestesia pediátrica. No nosso hospital as crianças com quadros clínicos preocupantes que careçam de toracoscopia/toracotomia necessitam de ser transferidas para um hospital de referência[14].

A mediana de internamento, situada nos 12 dias, está de acordo com alguns estudos publicados[2, 15, 18, 26]. Os derrames pleurais complicados conduziram a tempos de hospitalização mais prolongados (máximo de 47 dias) tal como descrito noutras séries[6, 15, 23].

A necessidade de cuidados mais especializados inexistentes no nosso hospital, nomeadamente apoio de cirurgia pediátrica na ausência da nossa especialista do serviço e de cuidados intensivos, foi responsável pela maioria das transferências efetuadas.

/ Conclusão

A abordagem terapêutica dos derrames pleurais parapneumónicos deve ser individualizada caso a caso. Assim, o tratamento instituído depende da criança, do quadro clínico e da dimensão do derrame. Em segunda instância é importante atender ao aspeto e às características do líquido pleural, bem como à experiencia do centro na abordagem desta patologia.

O tratamento dos derrames pleurais na nossa instituição é predominantemente conservador. Assim, o nosso objectivo com este trabalho foi em parte descrever as características clínicas e laboratoriais dos doentes, bem como o desfecho das crianças hospitalizadas no serviço de Pediatria com o diagnóstico de derrame pleural parapneumónico.

Apesar do tratamento conservador obtivemos uma boa taxa de êxito, sem grandes complicações, sem sequelas ou óbitos e com uma duração média de internamento idêntica à de outros estudos.

/ Bibliografia

1. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. Thorax. 2002; 57 (Suppl 1):i1-i24.

2. Soares P, Barreira J, Pissarra S, Nunes T, Azevedo I, Vaz L. "Derrames Pleurais Parapneumónicos em Pediatria: Experiência de um Hospital Central Universitário". *Rev Port Pneumol.* 2009; XV (2): 241-259.

3. Cruz OA, Gonzalez B, Galdó M, Frias JP, Posadas AS, Borrell LS. "Management of parapneumonic pleural effusions". *An Esp Pediatr.* 2001;54 (3):272-82.

4. Lança IB, Santos M, Barata D, Vasconcelos CA. "Abordagem terapêutica dos derrames parapneumónicos e empiemas". *Acta Pediatr Port.* 2000; 31: 235-40.

5. Cohen M, Sahn SA. "Resolution of pleural effusions". *Chest.* 2001;119:1547-1562.

6. Shen YH, Hwang KP, NIu CK. "Complicated parapneumonic effusion and empyema in children". *J Microbiol Immunol Infect.* 2006; 39 (6):483-488.

7. Hardie W, Bokulic R, Garcia VF, Reising SF, Christie CD. "Pneumococcal pleural empyemas in children". *Clin Infect Dis.* 1996; 22 (6): 1057-63.

8. Su Ting T, Li ST, Tancredi DJ. "Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine". *Pediatrics.* 2010; 125: 26-33.

9. Playfor SD, Smyth AR, Stewart RJ. "Increase in incidence of childhood empyema [Letter]". *Thorax.* 1997; 52 (10): 932.

10. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Smith OB, Kaplan SL, et al. "The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management". *Pediatrics.* 2004; 113 (6): 1735-1740.

11. Byington CL, Hulten KG, Ampofo K, Sheng X, Pavia AT, Blaschke, et al. "Molecular epidemiology of pediatric pneumococcal empyema from 2001 to 2007 in Utah". *J Clin Microbiol.* 2010; 48 (2): 520-5.

12. Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. "Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States". *Clin Infect Dis.* 2010; 50 (6):805.

13. Janahi IA, Fakhoury K. "Epidemiology, clinical presentation and evaluation of parapneumonic effusion and empyema in children". *Uptodate 2012.* [Internet]. [cited 2012 February 2]. Available from: http://www.uptodate.com. Version 19.3 January 2012.

14. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D, et al. "BTS guidelines for the management of pleural infection in children". *Thorax.* 2005; 60 (Suppl I): i1-i21

15. Martins S, Valente S, David TN, Pereira L, Barreto C, Bandeira T. "Derrame Pleural Complicado na Criança. Abordagem Terapêutica". *Rev Port Pneumol.* 2007; 13 (1): 53-70.

16. Buckingham SC, King MD, Miller ML. "Incidence and etiology of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001". *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22 (6):499-504.

17. Efrati O, Barak. "Pleural Effusions in the Pediatric Population". *Pediatrics in Review.* 2002; 23: 417-426.

18. Mocelin HT, Fischer GB. "Fatores preditivos para drenagem de derrames pleurais parapneumónicos em crianças". *J Pneumol.* 2001; 27 (4): 177-184.

19. Assefa D. "Pediatric pleural effusion". *Medscape 2011.* [cited 2012 January 2]. Available from: http://emedicine.medscape.com/article/1003121-overview.

20. Cruz AO, Galdó M, Garcia MB. "Derrame pleural parapneumónico. Guia diagnóstico-terapeútica". [Internet]. *Asociatión Española de Pediatria*; 2009 [cited 2012 February 2]. Available from: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/2_5.pdf

21. Light RW, Rodriguez RM. "Management of parapneumonic effusions". *Clin Chest Med.* 1998; 19 (2): 373-382.

22. Hilliard TN, Henderson AJ, Hewer SC. "Management of parapneumonic effusion and empyema". *Arch Dis Child.* 2003; 88 (10): 915-917.

23. Deiros-Bronte L. Baquero-Artigão F, Garcia-Miguel MJ, Gonzalez HN, Garcia PP, Martin CF. "Parapneumonic pleural effusion: an 11-year review". *An Pediatr.* 2006; 64(1):40-5.

24. Campaña MB, Reigosa BA, Ruiz SJ, Olavarria FE, Granero MAM. "Is the incidence of parapneumonic pleural effusion increasing?" *An Pediatr.* 2008; 68 (2):92-8.

25. Chen LE, Langer JC, Dillon PA, Foglia RP, Huddleston CB, Mendeloff EN, *et al.* "Management of late-stage parapneumonic empyema". *J Pediatr Surg.* 2002;37 (3):371-4.

26. Arancibia, MF, Vega-Briceño LE, Pizarro ME, Pulgar B, Holmgren N, Bertrand P, *et al.* "Empiema y efusión en niños". *Rev Chil Infect.* 2007; 24(6):454-461.

27. Thompson A, Reid A, Shields M, Steen H, Taylor R. "Increased incidence in childhood empyema thoracis in Northern Ireland". *Ir Med J.* 1999; 92(7): 438.

28. Sousa PO, Bandeira T, Guimarães J. "Empiema pleural – experiencia da unidade de pneumologia pediátrica". *Rev Port Pediatr.* 1993; 24:314-318.

29. Tan TQ, Mason EO, Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, et al. "Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*". *Pediatrics.* 2002; 110(1):1-6.

30. Janahi IA, Fakhoury K. "Management and prognosis of parapneumonic effusion and empyema in children". *Uptodate 2012.* [Internet]. [cited 2012 February 2]. Available from: http://www.uptodate.com. Version 19.3 January 2012.

31. Coline GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Sahan S, et al. "Medical and surgical Treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline". *Chest.* 2000; 118 (4):1158-1171.

32. Cheng G, Vintch JRE. "A retrospective analysis of management of parapneumonic empyemas in a county teaching facility from 1992 to 2004". *Chest.* 2005; 128 (5): 3284-90.

33. Campbell JD, Nataro JP. "Pleural Empyema". *Pediatr Inf Dis J* 1999; 18 (8):725-726.

34. Fonseca S, Alvarenga SB, Gaspar GR, Almeida MA, Silveira TG, Andrade MD, *et al.* "Abordagem do derrame pleural parapneumónico em um hospital universitário: onde estamos e para onde devemos ir". *Rev Med Minas Gerais.* 2009; 19(1):32-37.

RPDI
Setembro > Dezembro 2012 / Vol. 8 > N.º 3

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Infeções fúngicas invasivas em cuidados intensivos neonatais

Invasive fungic infections in neonatal intensive care unit

/ M. I. Mascarenhas[1] / M. Ferreira[2]
/ R. Barroso [3]

[1] Interna do 4.º ano do Internado Complementar de Pediatria
[2] Assistente Hospitalar Pediatria
[3] Assistente graduada de Pediatria; subespecialidade Neonatologia

Unidade de Cuidados Intensivos e Especiais Neonatais (UCIEN)
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Lisboa, Portugal
Directora do Departamento: Dra. Helena Carreiro

Correspondência:
Maria Inês Mascarenhas
Departamento de Pediatria-Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca
IC 19-Venteira
2720-276 Amadora
e-mail: ines.mascarenhas@gmail.com

/ Resumo

Introdução: A incidência de doença fúngica invasiva (DFI) em recém-nascidos (RN) pré-termo tem aumentado nas últimas décadas. Estudos recentes apoiam a implementação de profilaxia antifúngica em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) com elevadas taxas de DFI (>5%). Foi objetivo deste estudo determinar a incidência de DFI na UCIN do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, respetivos fatores de risco e determinar a necessidade de implementar profilaxia antifúngica.

Métodos: Estudo descritivo retrospetivo, entre 2004 e 2011, que incluiu todos os RN internados na UCIN com o diagnóstico de DFI, definida pelo isolamento de fungos no sangue, líquor ou urina. Foram analisados fatores de risco, etiologia e terapêutica.

Resultados: Dos 3229 RN internados neste período, 20 (0,57%) tiveram DFI, sendo que nos RN de extremo baixo peso a incidência foi de 8,6%. A mediana da idade gestacional e do peso ao nascer foi de 27 semanas (24-41s) e 775g (630-5270g), respetivamente. A mediana de dias de internamento à data do diagnóstico foi 20 dias (5-103d). Todos os RN tinham um ou mais fatores de risco com uma média de seis por RN (3-7). Para além do baixo peso e idade gestacional, outros fatores de risco foram: presença de cateter venoso central (100%) e administração de antibioticoterapia de largo espectro (100%). O agente etiológico foi *Candida spp* em 100% dos casos. Não se verificou nenhum óbito e todos os RN iniciaram terapêutica antifúngica: fluconazole (74%) ou anfotericina B lipossómica (26%).

Conclusão: A taxa de incidência global de DFI observada foi semelhante à descrita na literatura. A prematuridade, a presença de cateter central e a administração de antibióticos de largo espectro foram os fatores de risco mais frequentes. Verificou-se uma taxa de DFI maior nos RN de muito baixo peso (peso à nascença <1500g), nos quais a profilaxia antifúngica deve ser considerada dado o risco de mau prognóstico.

Palavras-chave: Doença fúngica invasiva, Profilaxia antifúngica, Prematuridade, Baixo peso, Cateteres centrais.

/ Abstract

Introduction and Aims: *Invasive Fungal Disease (IFD) among preterm infants has increased in the past years. Recent studies support the use of antifungal prophylaxis in NICUs (Neonatal Intensive Care Units) with high rates (>5%) of IFD. The aim of this study was to determine IFD's incidence in the NICU of Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca and respective risk factors and determine the necessity for antifungic prophylaxis.*

Methods: *Retrospective descriptive study from 2004 to 2010 of all infants admitted to the NICU with IFD, defined as fungal isolated in blood, liquor or urine. Detailed information on risk factors, etiology and therapeutics was analyzed.*

Results: *Of 3229 admitted newborns (NB), 20 (0.57%) had IFD; in the very low birth weight 8.6% had IFD. The median gestational age and birth weight was 27 weeks (range 24-41s) and 775 grams (range 630-5270), respectively. The median hospital stay at time of diagnosis was 20 days (5-103d). All NB had one or more risk factors, with a mean of six per NB (range 3-7). Besides low birth weight and gestational age other risk factors were: central venous catheter (100%) and administration of board spectrum antibiotics (AB) (100%). The etiology was Candida spp in all cases. There were no deaths and all infants were treated with antifungal agent: fluconazole (74%) and liposomal amphotericin B (26%).*

Conclusion: *The overall rate of IFD was similar to other studies. Prematurity, central venous catheter and administration of board spectrum antibiotics were the risk factors most frequently found. The incidence was considerably higher in VLBW infants (birth weight<1500g), and in this group fungal prophylaxis should be considered due do the higher risk of poor outcome.*

Key-words: *Neonatal Invasive Fungic Infections, Antifugal Prophylaxis, Low-Birth weight, Prematurity, Central Catheter.*

/ Introdução

As infeções fúngicas invasivas são atualmente a quarta causa de sépsis tardia em unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN). A incidência varia entre 13-17% nos RN de muito baixo peso e 20% nos RN de extremo baixo peso.[1, 2, 3]

Nos últimos anos, tem-se registado um aumento da incidência destas infeções, que se deve sobretudo ao maior número de RN de risco, nomeadamente prematuros de muito baixo peso (<1500g) (RN-MBP) ou de extremo baixo peso (<1000g) (RN-EBP) e consequentemente ao maior número de procedimentos invasivos a que são submetidos. [1]

Dos procedimentos invasivos, estão associados a DFI a entubação endotraqueal, ventilação invasiva, presença de cateteres venosos centrais (CVC), alimentação parentérica prolongada (>5 dias) e a infusão isolada de lípidos. A terapêutica com antibióticos de largo espectro, especialmente se dois ou mais antibióticos em simultâneo, com corticoides ou antagonistas de recetores de histamina também têm sido associada a maior risco de DFI. [1, 4, 5]

Os fungos do género *Candida* são os agentes etiológicos mais frequentes, colonizando até 70% dos RN de termo. Os RN internados em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais, apresentam uma taxa de colonização de 60% durante o primeiro mês de vida, ocorrendo o pico de colonização entre a 1.ª e 3.ª semana de vida/internamento. Esta colonização (cutânea, respiratória, gastrointestinal) evolui para doença invasiva em cerca de 20% dos RN.[4, 6]



Apesar do tratamento adequado, a candidíase invasiva neonatal está associada a uma elevada morbilidade, com aumento do tempo de internamento e de sequelas a longo prazo. Adicionalmente contribui para o agravamento das sequelas relacionadas com a prematuridade nomeadamente: alterações do neurodesenvolvimento (48,4% dos RN prematuros com DFI vs 29,7% dos RN prematuros sem DFI), paralisia cerebral (13,6% vs 5,8%), alterações visuais (25,4% vs 14,1%) e auditivas (16,7% dos vs 2,2%) e sequelas pulmonares (90% vs 33%).[1, 5, 7, 8]

A mortalidade associada à doença fúngica invasiva varia entre 10-15% sendo mais elevada em RN MBP e RN EBP variando entre 10-32% e 50%, respetivamente.[1-3, 5] As manifestações clínicas inespecíficas e o reconhecimento tardio, contribuem para a progressão da infeção e consequentemente para o mau prognóstico.[1]

Existem dois antifúngicos (fluconazole e anfotericina B lipossómica) disponíveis para o tratamento de candidíase invasiva neonatal, no entanto a maioria dos protocolos usados são baseados em estudos clínicos realizados em adultos, sendo escassos os estudos realizados em idades pediátricas[9]. Um terceiro grupo de antifúngicos, as equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) pela sua atividade na inibição da formação de biofilmes, tem sido apresentado como opção terapêutica em caso de toxicidade ou resistência aos outros dois grupos de antifúngicos. Presentemente são escassos os estudos de eficácia e segurança em neonatologia sendo a micafungina o único fármaco deste grupo aprovado pela European Medicines Agency (EMEA) para a população pediátrica.[10]

Recentemente, vários estudos demonstraram que em UCINs com taxa de DFI >5% a profilaxia com fluconazole oral ou endovenoso reduz a colonização da pele, via digestiva e via respiratória e consequentemente a doença invasiva. Contrariamente ao esperado, não se tem verificado emergência de espécies resistentes ao fluconazole.[1, 5]

Foi objetivo deste estudo determinar a incidência de DFI numa Unidade de apoio perinatal diferenciado num Hospital Geral, na Zona Metropolitana de Lisboa e carateriza-la quanto à etiologia, evolução e presença de fatores de risco. Como objetivo secundário propusemo-nos avaliar a necessidade de profilaxia antifúngica.

/ Material e Métodos

Estudo descritivo retrospetivo realizado entre outubro de 2004 e dezembro de 2011 (7 anos), incluindo todos os recém-nascidos internados na Unidade de Cuidados Intensivos e Especiais Neonatais do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca EPE, com o diagnóstico de doença fúngica invasiva (DFI).

De acordo com as recomendações do grupo europeu[11] a doença fúngica invasiva definiu-se como: isolamento do agente fúngico em meios de cultura estéril (sangue, líquor, aspirado de abcesso, lavado bronco-alveolar) num hospedeiro com clinica ou alterações imagiológicas compatíveis com um processo infecioso ativo. Foram considerados positivos os casos com isolamento em hemocultura, em urocultura e hemocultura simultaneamente e em hemocultura e cateter simultaneamente. Foram excluídos da definição de DFI os casos de candidíase mucocutânea, e os casos de urocultura positiva isolada. A colheita de urina foi realizada por saco coletor e o meio de cultura utilizado foi Bactec® para todos os produtos.

Foram analisados os seguintes parâmetros:

1. Sexo, idade gestacional, peso ao nascer.
2. Presença de neutropénia ou trombocitopénia à data do diagnóstico.
3. Presença de sépsis tardia bacteriana prévia ou concomitante com a DFI.
4. Fatores de risco: colonização mucocutânea por fungos, cateterismo central, ventilação invasiva (duração), nutrição parentérica, uso de corticoides inalados ou sistémicos, uso de antagonistas H2; cirurgia; antibioticoterapia usada; número de ciclos de AB previamente a DFI, outras patologias (enterocolite necrotizante--NEC, malformações congénitas).
5. Dia internamento/vida à data de diagnóstico.
6. Avaliação de atingimento de órgão por ecocardiograma, avaliação oftalmológica, ecografia transfontanelar, abdominal e renal.
7. Terapêutica realizada (profilática ou curativa).
8. Isolamento laboratorial de fungo (meio liquido-meio Bactec®, meio sólido-meio Sabouraud) e identificação de espécie (teste Candida ID, teste de filamentação). Teste de sensibilidade aos antinfúngicos (E-test fluconazole e E-test anfotericina B lipossómica).
9. Avaliação de eficácia terapêutica ou letalidade por sépsis a fungos. A avaliação de eficácia terapêutica foi baseada na melhoria clínica e/ou presença de exames culturais pós--tratamento negativos.

Consideraram-se as seguintes definições:

Sépsis tardia: quadro clínico e/ou laboratorial de sépsis após o terceiro dia de vida.

Neutropénia: número absoluto de neutrófilos inferior a 1500/µL; classificada em ligeira se valor absoluto entre 1000-1500/µL; moderada entre 500-1000/µL e grave se <500/µL.

Trombocitopenia: número absoluto de plaquetas inferior a 150000/µL.

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DE CASOS POR ANO

	2004*	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
N.º total RN PT	14	64	69	58	74	78	75	133
N.º total RN <1500g	14	64	64	51	64	66	64	46
Casos DFI	3	4	1	3	1	1	6	1

*Nota: casos documentados em 2004 correspondem ao último trimestre do ano (outubro-dezembro)

TABELA 2 – FATORES DE RISCO NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS.

Variável	Grupo com DFI (n=20)
N.º médio de fatores de risco para DFI	**5,8**
Administração de >2 AB largo espectro	**100%**
N.º médio de AB administrados	4,8
Presença de Cateter central	**100%**
Duração média de cateter central (dias)	37,3
Ocorrência de Sépsis	**95%**
IG <37 semanas	**90%**
Idade gestacional mediana (semanas)	26,5
Peso à nascença <1500g	**90%**
Peso ao nascer mediano (gramas)	787,5
Nutrição parentérica	**85%**
Ventilação invasiva	**50%**
Duração mediana de ventilação invasiva (dias)	10
Presença de Trombocitopénia	40%
Ocorrência de NEC	**35%**
Terapêutica com H2-antagonistas (ranitidina)	**20%**
Necessidade de Cirurgia	**15%**
Presença de Malformações congénitas	**15%**
Presença de Neutropénia	**10%**
Corticoterapia	**5,0%**
Mediana de dia de diagnóstico (dias)	19,5
Média de Duração internamento (dias)	93,8

Antibioticoterapia de largo espectro: terapêutica com cefolosporinas de 3ª geração; vancomicina, carbapenemos e amicacina.

Cateter venoso central: cateter venoso umbilical, cateter epicutâneo-cava, cateter jugular ou subclavio e femoral. O número de dias de cateter corresponde ao somatório da duração dos vários cateteres.

Análise estatística foi realizada com SPSS® 19.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EUA). Foi calculada a média e desvio padrão (para intervalo de confiança de 95%) para variáveis com distribuição normal, e mediana e valores máximos e mínimos para outras variáveis.

/ Resultados

No período estudado, diagnosticaram-se 20 casos de DFI, correspondendo a uma incidência global de 0,57%, e especificamente a uma incidência de 0,88% e 8,6% nos RNMBP e RNEBP respetivamente.

Globalmente verificou-se uma média de 2,6 casos/ano, verificando-se um maior

TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DE FATORES DE RISCO DE DFI POR ANO

	2004*	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Casos DFI	3	4	1	3	1	1	6	1
Mediana da Idade gestacional (semanas)	26	28	24	28	24	39	27	25
Mediana PN (gramas)	850	940	620	840	711	5270	740	800
N.º mediano de fatores risco	7	5	6	6	6	3	6	6
N.º médio de sépsis	1	1,5	1	1	1	2	**2,3**	2
N.º médio de AB largo espectro	4,6	4,5	3	4,3	5	4	5,5	7
N.º médio de ciclos de AB realizados	2	2,25	3	2,7	3	2	**4,8**	3
% de RN ventilados	0	50	0	33,3	0	0	100	100
Mediana de duração de ventilação (dias)	--	5	--	6	--	--	**20**	27
Duração média de CVC (dias)	28	23,3	23	33		35	**58,4**	27
Necessidade Nutrição parentérica (%)	100	50	100	100	100	0	100	100
Ocorrência de NEC (%)	66,7	100	100	100	100	0	100	0
Necessidade de Cirurgia (%)	33,3	25	0	66,7	0	0	50	0
Terapêutica com H2-antagonistas	33,3	25	0	33,3	0	0	16,7	0
Mediana de dia de isolamento	17	21	20	16	16	21	22	15
Duração média internamento (dias)	106,7	102,1	114	80,3	89	33	**107**	27

*Nota: Casos documentados em 2004 correspondem ao período de outubro a dezembro de 2004.

número de casos em 2010. A distribuição anual, a mediana de peso à nascença, idade gestacional, dias de internamento e média de fatores de risco para cada ano está ilustrada na tabela 1 e tabela 3.

A mediana da idade gestacional foi de 26,5 semanas (mínimo: 24; máximo: 41) e a do peso de nascimento de 787,5 gramas (mínimo: 620; máximo: 5270). Não se registou diferença em relação ao sexo.

A mediana de dias de internamento à data do diagnóstico foi de 19,5 dias (mínimo 5; máximo 103).

Todos os recém-nascidos apresentavam, previamente ou à data do diagnóstico de DFI, fatores de risco para infeção fúngica com um valor mediano de seis fatores de risco por RN (mínimo 3; máximo 7). Para além da prematuridade (90%) e muito baixo peso (90%) os fatores de risco mais frequentemente encontrados, foram: a administração de mais de 2 antibióticos de largo espectro (100%), a presença de cateter venoso central (100%), diagnóstico prévio de sépsis tardia (95%), nutrição parentérica (85%) e ventilação invasiva (50%). (Tabela 2 e Tabela 3). Previamente ao diagnóstico de DFI, registaram-se sete casos de enterocolite necrotizante (um com ressecção intestinal) e dois de encerramento cirúrgico de canal arterial.

A duração média da ventilação invasiva foi de 17 dias (SD±19,8) e a duração média de cateteres centrais de 37,3 dias (SD±19,6 dias).

No período estudado ocorreram 32 episódios de sépsis tardia sendo que 45% dos RN apresentaram ≥2 episódios o que resultou numa mediana de 3 ciclos de AB por RN (mínimo 2, máximo 8). Em 2010 registou-se um maior número de sépsis e consequentemente maior número de ciclos de antibiótico de largo espectro por RN (4,8 ciclos).

Em 40% dos RN ocorreu trombocitopenia concomitante com diagnóstico de DFI e em 10% dos RN foi feito o diagnóstico de neutropenia (ligeira) prévio ao diagnóstico de DFI.

Os agentes etiológicos mais prevalentes foram: *Candida albicans* (50%), *Candida parapsilosis* (30%) e *Candida spp* (20%), com isolamento no sangue (50%), na urina e sangue (45%) e no sangue e no exame cultural do CVC (5%). Em seis casos identificou-se concomitante colonização cutânea (isolamento em exsudado cutâneo). A punção lombar foi realizada em 2 casos, não havendo isolamento etiológico no LCR. Todos os RN com DFI por *Candida parapsilosis* tinham cateteres centrais e alimentação parentérica total na altura de DFI.

Durante o período do estudo, nenhum dos recém-nascidos realizou profilaxia antifúngica.

Oitenta e cinco por cento dos doentes foram medicados empiricamente com fluconazole e os restantes com anfotericina B Lipossómica. O estudo de resistência aos antifúngicos foi realizado apenas em 8 casos (40%), registando-se uma taxa de resistência de 14% quer para o fluconazole quer para a anfotericina B lipossómica: as três espécies resistentes ao fluconazole foram todas *C. albicans*; quanto às espécies resistentes à anfotericina um caso correspondeu a *Candida parapsilosis* e dois a *Candida spp* (non-albicans).

Em 15% dos casos (3 RN) foi necessário substituição terapêutica (de fluconazole para

anfotericina B lipossómica): dois por ausência de melhoria clinica e laboratorial e um por resistência confirmada ao fluconazole.

A mediana de duração de tratamento antifúngico total foi de 21 dias (máximo 43; mínimo 10 dias).

A média de duração do internamento foi de 93,8 dias (SD±38,5 dias). Nos 20 recém-nascidos deste estudo não se encontrou atingimento de órgão e não se verificaram óbitos por infeção fúngica documentada; o recém-nascido de 2011 faleceu por sépsis bacteriana.

/ Discussão

Neste estudo, a incidência de infeção fúngica (0,57%) foi semelhante a descrita noutras UCIN onde não é implementada a profilaxia antifúngica e que descrevem uma incidência de candidémia variável entre 0,44-1% [1, 4]. No entanto, nos RN de extremo baixo peso a incidência foi 8,6% o que está de acordo com estudos prévios que descrevem valores de incidência entre 5,5-20% neste grupo específico.[12]

Em Portugal são escassos os estudos epidemiológicos de infeção fúngica invasiva em unidades neonatais: *S. Costa-de Oliveira et al* publicou um estudo epidemiológico de infeção fúngica na área Norte do País[3] mas apenas *Pimentel S et al* se refere exclusivamente a recém-nascidos de muito baixo peso, observando num período de 12 anos uma incidência de 1,05%.[13]

Nos RN EBP a colonização da pele, vias respiratórias e aparelho gastrointestinal é três vezes mais frequente que nos RN com peso à nascença >1500g [6]. Por outro lado, estes RN são submetidos a internamentos mais prolongados e a maior número de procedimentos invasivos com disrupção de barreiras protetoras (barreira cutânea através do uso de cateteres-centrais e periféricos, vias respiratórias através das entubação e ventilação invasiva e aparelho gastrointestinal através de colocação de sonda naso--gástrica). Estes fatores em conjunto contribuem para uma maior incidência de DFI nos RN-EBP tal como se verificou nesta amostra.

Assim, neste grupo de RN e seguindo as recomendações de IDSA - Infectious Disease Society of America- admite-se como benéfico o uso de fluconazole profilático (metade da dose terapêutica) de forma a reduzir a colonização e consequentemente a progressão para DFI.[14]

Registou-se um aumento de número de casos de DFI ao longo dos anos em que decorreu o estudo. Comparando as características dos recém-nascidos de cada ano não se encontraram diferenças em relação a mediana de idade gestacional ou mediana de peso à nascença; também a mediana de fatores de risco foi idêntica. No entanto em 2010, os RN apresentaram em média internamentos mais prolongados com mais dias de cateter venoso central, maior número de sépsis e consequentemente de ciclos de AB de largo espectro, o que poderá justificar o maior número de casos de DFI neste ano.

Os fatores de risco para doença fúngica encontrados neste estudo foram semelhantes aos descritos na literatura. Estudos publicados descrevem como principais fatores de risco o peso <1500g (45%), ventilação invasiva (100%), o uso prévio de antibióticos (90,9%), a nutrição parentérica (89%) e a presença de cateter venoso central (86%).[5, 15] Observou-se igualmente a ocorrência de trombocitopenia em quase metade dos doentes de DFI, sendo esta associação conhecida e descrita em 50-80% dos casos (Pimentel, costa-oliveira) [3, 13]. A trombocitopenia não é por si considerada um fator de risco para a ocorrência de doença invasiva mas antes um marcador laboratorial de candidémia.

As espécies do género *Candida* foram os únicos agentes etiológicos identificados. São patogéneos oportunistas que colonizam a pele, mucosas e superfícies de cateteres e que devido à capacidade de penetração tecidular, formam abcessos e biofilmes dificultando a sua erradicação[6].

O agente mais frequentemente isolado foi *Candida albicans* seguido de *Candida parapsilosis*. Em quatro casos não foi feita a identificação de espécie, correspondendo aos casos mais antigos de 2004 (3) e 2005 (1).

A *Candida albicans* apresenta elevada capacidade de aderência e penetração do epitélio vascular favorecendo a ocorrência de sépsis e lesão de órgão. A *Candida parapsilosis* associa-se predominantemente à presença de cateteres venosos centrais e alimentação parentérica dada a sua capacidade em formar biofilmes e contaminar soluções glicosadas (6), tal como se verificou neste estudo.

Nos últimos anos a epidemiologia de DFI tem sofrido alterações, registando-se um declínio na incidência de DFI por *C. albicans* e emergência de outras espécies como *C. parapsilosis* e *C. glabrata*. Atualmente na Europa e EUA a *C. glabrata* é o segundo agente etiológico de DFI, enquanto na América Latina predomina a *C. parapsilosis* (a seguir a *C. albicans*). [11, 16-17]

Como referido anteriormente, a *C. parapsilosis* para além da capacidade de colonizar cateteres, é o agente que mais frequentemente coloniza as mãos dos profissionais de saúde, sugerindo um possível meio de transmissão.[11, 16-17]

A *C. glabrata*, apesar de menos frequentemente isolada (responsável por 2-9% de DFI)[6] está associada a infeções do CVC, à administração de alimentação parentérica total e ao uso de antibióticos específicos como a piperacilina-tazobactam e vancomicina[11, 16-17]. A suscetibilidade diminuída que esta espécie apresenta ao fluconazole pode levar ao aumento da sua incidência, sobretudo nos casos de uso profilático deste fármaco[16-17]. Desta forma, na era atual em que a profilaxia antifúngica é uma realidade em várias UCINs, a possibilidade de emergência de espécies resistentes ao fluconazole, reforça a necessidade de manter uma vigilância epidemiológica dos casos de DFI. Neste estudo não se registou nenhum caso de DFI devido a esta espécie.

A terapêutica mais frequentemente usada foi o fluconazole, sendo a anfotericina B lipossómica reservada para casos considerados de maior gravidade clínica. Não foram avaliados parâmetros relacionados com a toxicidade dos fármacos.

Na maioria dos casos (75%), a duração terapêutica foi de acordo com o indicado para o tratamento de DFI (14-21 dias), sendo mais prolongada nos três casos em que houve necessidade de substituição terapêutica. Num caso, devido a ausência de acesso venoso e a coincidente melhoria clínica e analítica, a terapêutica teve a duração de 10 dias.

A resistência aos antifúngicos varia amplamente nos vários estudos, descrevendo-se entre 9,6% a 36% de espécies de *Candida* resistentes ao fluconazole. A maioria das *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata* são sensíveis a anfotericina. [11, 16-17]

A taxa de resistência foi igual para o fluconazole e para a anfotericina B lipossómica. O número limitado de estudos de sensibilidade realizados, bem como o tipo de teste utilizado (E-test fluconazole e E-test anfotericina) constitui uma limitação significativa para interpretação destes resultados. Adicionalmente dado ter sido um estudo retrospetivo, foi impossível realizar testes confirmatórios, sobretudo de resistência a anfotericina, ou identificar as duas estirpes de *Candida spp*. Desta forma, a real taxa de resistência aos anti-fúngicos não pode ser avaliada de forma rigorosa.

O método utilizado tem sido descrito como um possível substituto ao método tradicional de susceptibilidade antifúngica (NCCLS- national committe for clinical and laboratorial standards M-27 A2 document) pela sua simplicidade de uso. No entanto apresenta limitações técnicas, tais como baixa reprodutibilidade quando realizado por técnicos diferentes e consequentemente pode levar a ausência de total concordância quando comparado ao método tradicional.[18]

Na pesquisa de lesão de órgão, o atingimento focal foi menos frequente do que descrito na literatura[7, 9] embora não se tivesse seguido um protocolo de avaliação sistemática de sequelas.

Ocorreu um óbito num recém-nascido com sépsis por *Klebsiella pneumoniae* EBSL e DFI simultaneamente; nos restantes anos não se registou óbitos em crianças com DFI. No entanto consideramos que possa ser um valor subestimado, tendo-se registado óbitos por sépsis sem agente identificado e portanto não conseguimos dizer com absoluta certeza que a etiologia não possa ter sido fúngica.

/ Conclusão

A incidência de DFI encontrada neste estudo foi semelhante à descrita na literatura com uma incidência elevada (20%) nos RN EBP. Foram vários e frequentes os fatores de risco associados a infeção fúngica, no entanto os principais fatores de risco foram o extremo baixo peso, a presença de cateteres centrais (e duração destes) e a utilização de antibióticos de largo espectro. Seguindo as últimas revisões que aconselham a implementação de profilaxia antifúngica em unidades com incidência superior a 5%[19] não consideramos necessário a implementação de profilaxia antifúngica a todos os recém-nascidos internados na UCIN, devendo esta ser reservada para o RN-EBP, uma vez que a incidência neste grupo foi bastante elevada. Com esta prática, pensa-se reduzir não só a colonização fúngica, como também a progressão para doença fúngica invasiva e consequentemente o agravamento da morbilidade e mortalidade nestes RN de risco.

/ Bibliografia

1. **Poikonen E**, Lyytikainen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P et al. "Secular trend in Candidemia and the use of fluconazole in Finland 2004-2007". *BMC Infect Dis.* 2010; 10:312

2. **Kaufman D**. "Neonatal Candidiasis: Clinical Manifestations, Management and Prevention Strategies". *J Pediatr.* 2010; 156 (2, suppl.2): S53-S67

3. **S. Costa-de-Oliveira**, C. Pina Vaz, D. Mendonça, A. Gonçalves Rodrigues. "A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27: 365-374

4. **Manzoni P**, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G et al. "A Multicenter, Randomized trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates". *N Engl J Med.* 2007; 356:2483-95

5. **Healy** CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. "Fluconazole Prophylaxis in Extremely Birth Weight Neonates reduces invasive Candidiasis Mortality rates without emergence of Fluconazole-resistance Candida species". *Pediatrics.* 2008; 121 (4):703-710

6. **Kaufman** D, Fairchild K. "Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants". *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17 (3): 683-680

7. **Friedman** S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. "Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbility and long term neurodevelopmental outcome". *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19 (6): 499-505

8. **Benjamin** DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD et al. "Neonatal Candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates and neurodevelopment outcomes at 18 and 22 months". *Pediatrics.* 2006; 117:84-92

9. **Blyth C**, Chen S, Slavin M, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. "Not just little adults: Candidemia Epidemiology, Molecular Characterization and Antifungal Susceptibility in Neonatal and Pediatrics Patients". *Pediatrics.* 2009; 123:1360-1368

10. **Kicklighter** SD. "Antifungal agents and Fungal prophylaxis in the Neonate". *NeoReviews.* 2002; 3:249-253

11. **Pauw** B, Walsh T, Donnelly J, Stevens D, Edwards J, Calandra T et al. "Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization of Research and Treatment of invasive Fungal Infections Cooperative Group". *Clin Infect Dis.* 2008:46; 1813-1821.

12. **Montagna** MT, Lovero G, de Giglio R, Iatta G, Caggiano O, Montagna N, et al. "Invasive fungal infections in a Neonatal Intensive Care Units in Southern Italy: a multicentre regional active surveillance (AURORA Project)". *J Prev Med Hyg.* 2010; 51:125-130

13. **Pimentel S**, Nona J, Costa T, Valido AM. "Sépsis por fungos no recém-nascido de muito baixo peso-casuística de treze anos". *Acta Pediatr Port.* 2007; 38 (3):103-8

14. **IDSA**-Infectious Disease Society of America (internet): Guidelines for treatment of Candidiasis, c2012 (updated 2011 June; cited 2012 august 20); available from www.idsociety.org.

15. **Healy CM**. "Fungal Prophylaxis in the Neonatal Intensive Care Unit". *NeoReviews.* 2008; 9:562-570

16. **Pfaller** MA, Pappas P, Wingard J. "Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends". *Clin Infect Dis.* 2006, 43 (suppl 1): S3-S14

17. **Falagas** M, Roussos N, Vardakas K. "Relative frequency of albicans and the various non-albicans Candida spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systemic review". *Int J Infect Dis.* 2010; 14:954-966.

18. **Koga**-ito CY, Lyon J, Resende MA. "Comparison between E-test and CLSI broth microdilution method forr antifungal susceptibility testing of Candida albicans oral isolates". *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2008; 50 (1):7-10

19. **Borges** RM, Soares LR, Brito CS, Brito D, Abdallah V, Gotijo PP. "Risk Factors associated with colonization by Candida spp in neonates hospitalized in a Neonatal Intensive Unit in Brazil". *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009; 42(4):431-435

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Endocardite e espondilodiscite por *Rhodococcus equi* num doente imunocompetente

Rhodococcus equi endocarditis and spondylodiscitis in an immunocompetent patient

/ C. Carmo / A. Joosten / M. Fernandes / F. Campante

Serviço de Medicina Interna - Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, E.P.E.

Correspondência:

Célia Maria Assunção do Carmo
R. "SIRB" Os Penicheiros n.º5 – 5.º Esq.
Lavradio
2835-319 – Barreiro

Telemóvel: +351 966851923
e-mail: celia.do.carmo@gmail.com

Este trabalho foi realizado sem patrocínio de qualquer entidade

/ Resumo

O *Rhodococcus equi* é um cocobacilo aeróbico, responsável primariamente por infecções zoonóticas. Nos humanos afecta predominantemente indivíduos imunocomprometidos, sendo extremamente raro em imunocompetentes. Estão reportados cerca de 200 casos, dois dos quais de endocardite e nenhum de espondilodiscite por *Rhodococcus* em indivíduos imunocompetentes.
Esta bactéria é adquirida através de aerossóis, pelo que os pulmões são frequentemente o local primário de infecção, com subsequente disseminação hematogénea, maioritariamente para o cérebro. Tem habitualmente uma evolução insidiosa.
Os dados existentes são escassos e não existem guidelines claras para o seu tratamento. A taxa de mortalidade é elevada, afectando particularmente os doentes gravemente imunocomprometidos.
Os autores apresentam o caso de um homem de 84 anos, VIH negativo, com história epidemiológica de contacto com gado caprino, admitido por febre e dor lombar com três semanas de evolução. Os exames complementares de diagnóstico efectuados revelaram a presença de uma vegetação na válvula mitral e de um abcesso epidural a nível de L4-L5. As hemoculturas e o exame microbiológico do conteúdo do abcesso foram positivos para *Rhodoccocus equi*, sensível à penicilina e cefotaxima.
Os autores fazem uma revisão da literatura relativamente às infecções por *Rhodoccocus equi,* destacando os casos descritos de endocardite em imunocompetentes.

Palavras-chave: *Rhodococcus equi*, endocardite, espondilodiscite.

/ Abstract

Rhodococcus equi is an aerobic coccobacillus, primarily responsible for zoonotic infections. In humans it affects predominantly immunocompromised individuals, and is extremely rare in immunocompetent humans. There are more than 200 reported cases, two of them about endocarditis and no one of spondylodiscitis in immunocompetent patients.
This bacteria is acquired via the airborne route, so that the lung is usually the

primary site of infection, with subsequent haematogenous dissemination, most commonly to the brain. Almost always has an insidious course.
There are limited data and no clear guidelines for its treatment. The mortality rate is high, but most cases occur in severely immunocompromised patients.
The authors present the case of an 84-year-old caucasian man, HIV negative, with epidemiologic history of contact with goats, who was admitted because of fever and lumbar pain since three weeks. The exams performed showed a vegetation at the mitral valve and an epidural abcess at L4-L5. The blood cultures and the microbiologic examination of the abcess were positive for Rhodoccocus equi, susceptible to penicillin and cefotaxim.
The authors review the literature about Rhodoccocus equi infections, summarizing the reported cases of endocarditis in immunocompetent hosts.

Key-words: *Rhodococcus equi; endocarditis; spondylodiscitis.*

/ Introdução

O *Rhodococcus equi* é um coccobacilo Gram positivo responsável primariamente por infecções zoonóticas[1], em particular em cavalos, afectando contudo outros animais domésticos. É um agente pouco habitual de infecções em humanos[1], ocorrendo particularmente em indivíduos imunocomprometidos. O aumento do reconhecimento do *Rhodococcus equi* como patógeno humano ocorreu desde 1983, altura em que o primeiro artigo de revisão resumiu a literatura mundial de 12 casos[2]. A infecção em imunocompetentes é rara, estando poucos casos descritos. A maioria das infecções em imunocomprometidos apresenta-se sob a forma de pneumonia cavitada crónica[3]. As infecções pulmonares contribuem para apenas 42% das infecções nos imunocompetentes, comparativamente com 84% das infecções em imunocompremetidos[1]. A doença extrapulmonar é frequentemente uma manifestação tardia da infecção pulmonar inicial, sendo o local mais frequente de envolvimento extrapulmonar o sistema nervoso central[4]. A taxa de mortalidade entre imunocompetentes é aproximadamente de 11%, comparativamente com taxas de 50-55% nos doentes com infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH) e 20-25% entre indivíduos imunocomprometidos, mas não infectados pelo VIH[1].

Estão descritos 2 casos de endocardite por *Rhodococcus equi* em imunocompetentes[3], não havendo, segundo o conhecimento dos autores, casos descritos de espondilodiscite por este microorganismo.

Os autores descrevem o caso de endocardite e espondilodiscite por *Rhodococcus equi*, num doente imunocompetente sem evidência de infecção pulmonar.

/ Caso clínico

Homem, 84 anos, caucasiano, reformado (trabalhador rural), natural e residente no Barreiro. Nos antecedentes pessoais de destacar: hipertensão arterial medicada e contacto com animais, nomeadamente cabras e ovelhas, negando contudo ingestão de produtos lácteos não pasteurizados. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Recorreu ao serviço de urgência por febre, sem predomínio de horário, que cedia parcialmente aos antipiréticos, com cerca de 3 semanas de evolução, associada a lombalgia de ritmo inflamatório. Negava queixas de outros órgãos e sistemas.

No exame objectivo destacava-se a presença de febre (temperatura timpânica 39.1ºC), palidez da pele e mucosas; ausência de sopros ou extrasons na auscultação cardíaca, sem alterações à auscultação pulmonar e à observação do abdómen; dor à mobilização passiva e activa da coluna lombar, havendo alguma limitação na amplitude dos movimentos. O doente foi internado para investigação, destacando-se os seguintes resultados nos exames complementares de diagnóstico: anemia normocítica normocrómica [Hb 9.6 g/dl (intervalo de normalidade 13-17)]; leucocitose discreta [GB: 11480/ml (intervalo de normalidade 4000-10000)]; neutrofilia [N: 79.7% (intervalo de normalidade 55-75)]; elevação da velocidade de sedimentação [80mm (intervalo de normalidade 2-8)] e elevação da PCR 74.1 mg/L (intervalo de normalidade <5); Rosa Bengala, Widal, Weil-Félix, Huddlesson, marcadores serológicos para VIH 1 e 2, bem como para hepatite B e C negativos; pesquisa *Mycobacterium tuberculosis* negativa; contagem de populações linfocitárias normal [linfócitos T (CD3): 1375 /uL (intervalo de normalidade 690-2540)]; [linfócitos B (CD19): 93/uL (intervalo de normalidade 90-660)]; linfócitos T auxiliares (CD4): 737/uL (intervalo de normalidade 410-1590); linfócitos T supressores (CD8): 671/uL (intervalo de normalidade 190-1140); ausência de hipocomplementemia [C3: 95mg/dl (intervalo de normalidade 90-180); C4: 22mg/dl (intervalo de normalidade 10-40)]; doseamento das imunoglobulinas sem alterações [imunoglobulina G: 840mg/dl (intervalo de normalidade 700-1600); imunoglobulina A: 211mg/dl (intervalo de normalidade 70-400); imunoglobulina M: 109mg/dl (intervalo de normalidade 40-230)]. Após 10 dias de incubação em meio aeróbio, três hemoculturas revelaram-se positivas para *Rhodococcus equi* sensível à penicilina e cefotaxima. O ecocardiograma transtorácico revelou imagens sugestivas de vegetação na porção distal do folheto posterior e do folheto anterior da válvula mitral.

A TC (tomografia computorizada) da coluna lombo-sagrada revelou aspectos sugestivos de espondilodiscite ao nível de L4/L5, constatando-se componente tecidular de partes moles centrado ao corpo de L4, impregnando de forma moderada e heterogénea o produto iodado de contraste e apresentando extensão intra-canalar epidural anterior, deformando a face ventral do saco tecal, aspectos estes compatíveis com abcesso epidural: fenómenos erosivos destrutivos dos pratos vertebrais e espessamento dos ligamentos amarelos, alterações que determinaram estenose grave do canal central. Essas alterações foram confirmadas pela RMN da coluna lombo sagrada. Foi efectuada punção aspirativa (Figura 1) deste conteúdo, cujo exame microbiológico foi também ele positivo para *Rhodococcus equi*, com antibiograma sobreponível ao das hemoculturas.

Face ao resultado dos exames culturais, e admitindo o diagnóstico de endocardite e espondilodiscite, o doente iniciou antibioterapia com penicilina, que manteve durante 24 dias. De referir contudo que a terapêutica inicial deste doente, antes da obtenção dos resultados microbiológicos, consistiu numa associação de antibióticos por via parentérica, nomeadamente com vancomicina (que efectuou durante 20 dias) e gentamicina (durante um total de 28 dias,



Figura 1: Punção aspirativa de líquido epidural.

antibiótico este que manteve durante a terapêutica com penicilina). Após término da terapêutica com penicilina, foi medicado com ciprofloxacina, durante um período de 21 dias.

Apresentou uma excelente resposta, com apirexia ao 3.º dia e melhoria progressiva do estado geral. Teve indicação para usar colete de Jewett face às lesões na coluna lombar. Dois meses após terminar a terapêutica, efectuou um ecocardiograma transtorácico que revelou aspecto compatível com cicatriz de vegetação na válvula mitral, com boa mobilidade e sem padrão de estenose, com regurgitação moderada; a ressonância magnética da coluna lombar efectuada nesta altura revelou achados compatíveis com marcadas alterações degenerativas/sequelares pós-infecciosas (Figura 2), não havendo evidência de lesões inflamatórias/infecciosas activas. Após 5 anos de seguimento, o doente encontra-se clinicamente bem, não havendo história de recidiva.

/ Discussão

Rhodococcus equi é um cocobacilo Gram positivo facultativo, intracelular, aeróbio, pleomórfico, que causa primariamente infecções zoonóticas. Está presente no solo e fezes de cavalo, e tem estado esporadicamente associado a infecções noutros animais como porcos e cabras[1]. A exposição a estes animais está frequentemente presente em doentes com infecção por *Rhodococcus*, e em particular neste doente há referência a contacto esporádico com animais na história epidemiológica (o doente referia ter sido o responsável pela limpeza de uma quinta com cabras e ovelhas, várias semanas antes do internamento).



Figura 2: RMN coluna lombo-sagrada (com alterações sequelares pós-infecciosas a nível de L4-L5).

É uma causa rara de doença em humanos. O primeiro caso foi descrito em 1967, com somente 12 casos publicados nos 15 anos seguintes[2]. A infecção está tipicamente descrita em imunocomprometidos, sendo que dois terços dos casos estão co-infectados com o VIH. Têm também sido descritos casos em doentes transplantados, com linfoma, insuficiência renal crónica, alcoolismo, neoplasia do pulmão, leucemia, diabetes mellitus e outras patologias associadas a imunodeficiência[1]. Até 1999 apenas tinham sido descritos 19 casos de infecção em imunocompetentes[1]. Como esperado, nestes doentes predominam os casos de infecções localizadas. A história clínica do doente apresentado, bem como os resultados dos exames laboratoriais (nomeadamente com inclusão da serologia para VIH, contagem de subpopulações linfocitárias, doseamento de imunoglobulinas e complemento) não revelaram sinais sugestivos de imunossupressão.

A infecção é habitualmente adquirida por via aérea, pelo que o pulmão é na maioria dos casos o local primário de infecção (84% das infecções em imunocomprometidos comparativamente a 42% em imunocompetentes), havendo disseminação hematogénea posterior, mais frequentemente para o cérebro [5]. A infecção inicial no pulmão manifesta-se como pneumonia necrotizante, que poderá ser complicada de abcesso, empiema, derrame pleural e pneumotórax espontâneo. A doença extrapulmonar é rara[3], sendo muitas vezes uma manifestação tardia da infecção pulmonar inicial; o local mais frequentemente afectado é a pele, estando também descritas lesões de endoftalmite, meningite, linfadenite e artrite séptica[6]. Estão também descritos casos de infecção adquirida através do aparelho gastrointestinal e por inoculação através de feridas ou de membranas mucosas[1, 7]. O envolvimento cardíaco ou do sistema osteoarticular é raro.

Os sintomas de apresentação da infecção por *Rhodococcus equi* dependem do local de infecção, caracterizando-se habitualmente por febre, dispneia, tosse e dor torácica na infecção pulmonar. Habitualmente a clínica é insidiosa e pouco característica, o que, aliado ao facto deste microrganismo ter um crescimento lento e de ser frequentemente confundido nos exames culturais como um contaminante[7] ou com outros microrganismos, nomeadamente com difterióides e micobactérias, conduz a um diagnóstico tardio[1].

Os dados são limitados e não existem normas claras relativamente ao tratamento das infecções provocadas por *Rhodococcus equi*, sendo as susceptibilidades descritas variáveis[6, 8, 9]. O organismo é consistentemente sensível à vancomicina, eritromicina, ciprofloxacina, aminoglicosídeos, rifampicina, e imipenem, e resistente à penicilina G, oxacilina e ampicilina. A susceptibilidade à clindamicina, ceftriaxone, trimetroprim/sulfametazol, tetraciclina e cloranfenicol é variável. A escolha e duração da terapêutica antibiótica é muito importante para prevenir a falência da terapêutica, característica frequente dos doentes com esta infecção, sendo que nestes casos a infecção poderá persistir no local inicial da doença ou surgir em locais mais distantes[5]. Uma vez que deverá ser alcançada uma concentração adequada do antibiótico a nível intracelular, recomenda-se a utilização da associação de pelo menos dois antibióticos. Em doentes imunocompetentes, as infecções locais sem evidência de envolvimento sistémico poderão ser abordadas com antibioterapia parentérica durante um período mais curto, com ou sem abordagem cirúrgica local. Não existem dados suficientes relativamente ao tratamento dos doentes imunocompetentes com infecção mais grave.

A peculiaridade do doente apresentado prende-se com o facto de o microrganismo ser sensível tanto à penicilina como à cefotaxima, situação pouco habitual segundo os casos descritos na literatura. Em boa verdade, quase todos os isolados em humanos têm-se revelado resistentes à

penicilina, embora existam referências de alguns casos de microrganismos identificados em animais e no solo que se revelaram sensíveis a este fármaco[2]. Contudo, segundo os registos existentes, nos doentes em que o *Rhodococcus equi* demonstrou sensibilidade à penicilina *in vitro*, acabou frequentemente por revelar ou adquirir resistência durante a terapêutica *in vivo*. No caso apresentado, para além do doente ter efectuado terapêutica com penicilina, efectuou ainda outros antibióticos para os quais o *Rhodococcus equi* é habitualmente sensível, embora não tenham sido testados *in vitro*, facto que poderá ter contribuído para o sucesso terapêutico. Segundo Nordmann *et al* [10], a vancomicina, imipenem, e rifampicina são os fármacos mais eficazes em monoterapia, sendo que as melhores associações terapêuticas devem incluir a vancomicina. Na verdade o sucesso da associação de antibióticos poderá dever-se ao facto de limitar a emergência de resistência *in vivo*.

A taxa de mortalidade em imunocompetentes é cerca de 11%, comparativamente com taxas de 50-55% em doentes infectados com o VIH e 20-25% em doentes imunocomprometidos mas não infectados pelo VIH1. A mortalidade em doentes imunocompetentes poderá ser atribuída à instituição de antibioterapia inapropriada numa fase inicial, atribuída muitas vezes a um atraso no diagnóstico como mencionado anteriormente.

Uma revisão da literatura até 2010 usando a base de dados Medline®, revelou dois casos de endocardite e nenhum caso de espondilodiscite em imunocompetentes. Dos casos descritos, um corresponde a um doente italiano de 55 anos, com prótese valvular mecânica aórtica, internado por febre com 3 meses de evolução e dispneia. Analiticamente apresentava leucocitose e elevação da PCR; o ecocardiograma transesofágico não revelou vegetações; após um período de incubação de 10 dias, verificou-se o crescimento de *Rhodococcus equi* sensível à amoxicilina+ácido clavulânico, imipenem, ceftriaxone, gentamicina, eritromicina, ciprofloxacina, vancomicina, rifampicina e trimetropim/sulfametazol. O doente foi submetido inicialmente a terapêutica endovenosa com imipenem e gentamicina, e posteriormente com claritromicina e trimetropim/sulfametazol por via oral, durante 3 meses, mantendo-se estável após 7 anos de seguimento.

O segundo caso descrito corresponde a um homem de Buenos Aires, 64 anos, aparentemente saudável até duas semanas antes do internamento, internado por um quadro de febre e perda de peso. Analiticamente tinha leucocitose, anemia, trombocitose e elevação da PCR. O ecocardiograma transesofágico revelou vegetação na válvula aórtica. Após duas semanas de incubação foi isolado *Rhodococococcus equi* em duas hemoculturas, sensível a vancomicina, rifampicina e eritromicina. Foi medicado com vancomicina e rifampicina (durante um mês), e teve alta para o ambulatório com eritromicina e rifampicina (que efectuou durante um mês). Não se registaram recorrências.[3]

Nos doentes descritos, bem como no doente do caso apresentado, o sintoma mais frequente na apresentação foi a febre. Apesar das infecções extrapulmonares por *Rhodococcus equi* parecerem ser um foco secundário à disseminação hematogénea, habitualmente dos pulmões, quer no nosso doente, quer nos restantes casos descritos de endocardite em doentes imunocompetentes, não havia evidência de envolvimento pulmonar. Todos os casos tiveram uma evolução favorável, sem evidência de recidiva. Contudo o padrão de sensibilidade e resistência aos antibióticos não foi constante.

/ Conclusões

Estão descritos poucos casos de infecção por *Rhodococcus equi* mundialmente, em particular, casos de endocardite e espondilodiscite em imunocompetentes. Sendo uma infecção de evolução insidiosa, e atendendo à habitual dificuldade de identificação do microrganismo nos exames culturais, é frequente um atraso no seu diagnóstico. O tratamento óptimo e sua duração não são consensuais, dependendo do hospedeiro, bem como da localização da infecção. A taxa de mortalidade associada a esta infecção é elevada e a maioria dos casos ocorre em imunocomprometidos.

Contudo, os casos descritos de infecção por *Rhodococcus equi* têm vindo a aumentar, possivelmente devido ao elevado número de doentes com VIH, bem como a uma melhoria das técnicas laboratoriais para sua identificação. É necessário um elevado grau de suspeição para o diagnóstico desta infecção potencialmente curável, que de outra forma poderá ser fatal.

/ Bibliografia

1. Kedlaya I, Ing MB, Wong SS. "Rhodococcus equi Infections in Immunocompetent Hosts: Case Report and Review". *Clin Infect Dis.* 2001; 32:39-47.

2. Verville TD, Huycke M, Greenfield R, *et al.* "Rhodococcus equi Infections of Humans. 12 cases and a Review of the Literature". *Medicine (Baltimore).* 1994; 73(3):119-32.

3. Tripodi MF, Vigo D, Durante-Mangoni E, *et al.* "Rhodococcus equi endocarditis in immunocompetent hosts: report of the first two cases". *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34(5):496-7.

4. Corne P, Rajeebally I, Jonquet O. "Rhodococcus equi brain abcess in an immunocompetent patient". *Scand J Inf Dis.* 2002; 34(4):300-2.

5. Gabriels P, Joosen H, Put E, *et al.* "Recurrent Rhodococcus equi infection with fatal outcome in an immunocompetent patient". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25(1):46-8.

6. DeMarais PL, Kocka FE. "Rhodococcus meningitis in an immunocompetent host". *Clin Infect Dis.* 1995; 20(1):167-9.

7. Guerrero R, Bhargava A, Nahleh Z. "Rhodococcus equi venous catheter infection: a case report and review of the literature". *J Med Case Reports.* 2011; 5:358.

8. Sandkovsky U, Sandkovsky G, Sordillo EM, *et al.* "Rodococcus equi infection after reduction mammaplasty in an immunocompetent patient". *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2011; 53(5):291-4.

9. Yamshchikov AV, Schuetz A, Lyon GM. "Rhodococcus equi infection". *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(5):350-9.

10. Nordmann P, Ronco E. "In-vitro antimicrobial susceptibility of Rhodococcus equi". *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 383-93.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Espondilodiscite piogénica por *Escherichia coli*, associada a pielonefrite aguda e pneumonia necrotizante

Pyogenic spondylodiscitis due to Escherichia coli associated to acute pyelonephritis and necrotizing pneumonia

/ A. Murinello[1] / R. Luz[1]/ J. Simões[2]
/ H. Damásio[1] / H. Peres[3] / C. Teiga[4]
/ F. G. Almeida[4] / D. Póvoas[1] / A. R. Gomes[1]
/ A.M. Figueiredo[1] / P. Guedes[1]

[1] Medicina Interna 1 do Hospital Curry Cabral – Lisboa, Portugal
[2] Ortopedia do Hospital Curry Cabral – Lisboa, Portugal
[3] Patologia Clínica do Hospital Curry Cabral – Lisboa, Portugal
[4] Radiologia do Hospital Curry Cabral – Lisboa, Portugal

Correspondência:
António Murinello
Avenida Eng.º Ant.º Azevedo Coutinho, Lt 8 r/c dto.
2750-644 Cascais, Portugal
Telemóvel: 91 8626874
96 4685050
e-mail: amurinello@gmail.com
amurinello@iol.pt
antoniomurinello@yahoo.com

/ Resumo

A infecção bacteriana da coluna é rara, muitas vezes diagnosticada e tratada tardiamente. Tem uma incidência anual de cerca de 1:250.000, equivalente a 3–5% das osteomielites. Em 10–15% dos casos a espondilodiscite é exógena, maioritariamente causada por *Staphylococcus aureus*, das quais 2–16% são infecções por *MRSA*, frequentemente infecções nosocomiais relacionadas com cateteres vasculares. As espondilodiscites endógenas resultam geralmente de embolização vertebral séptica originada em infecções sistémicas, sendo igualmente o *Staphylococcus aureus* o agente etiológico mais frequente nestes casos, com incidência variando nas séries entre 30–80%. Factores de risco conhecido de ocorrência de espondilodiscites são a idade avançada, processos invasivos, imunodepressão por doença ou fármacos, doença maligna, diabetes mellitus, endocardite bacteriana, infecção urinária não tratada, infecções cutâneas e dos tecidos moles. Inicialmente a dor é difusa e pouco localizada, condicionando o atraso no diagnóstico. De início são raros outros sinais e a febre só está presente em cerca de 70% dos casos. A elevação acentuada da VSG é no entanto muito comum. A RMN é o método imagiológico preferencial de investigação. No diagnóstico etiológico são importantes o exame cultural das biópsias, hemoculturas e urinoculturas. Reporta-se um caso de espondilodiscite piogénica por *Escherichia coli*, relacionada com bacteriémia associada a pielonefrite aguda e pneumonia necrotizante, numa doente diabética admitida em coma hipoglicémico.

Palavras-chave: Espondilodiscite piogéncia, pielonefrite, pneumonia necrotizante, *Escherichia coli*.

/ Abstract

Pyogenic vertebral infection is rare, often recognized and treated too late. With an annual incidence of around 1:250 000, represents 3%–5% of osteomyelitis as a whole. In 10%–15% of cases spondylodiscitis are exogenous, mostly due to Staphylococcus aureus infection, with MRSA infections reported in 2%–16% of these cases, frequently a catheter-related, nosocomial infection. Endogenous spondylodiscitis usually results from vertebral seeding following systemic bacterial infections. Staphylococcus aureus is also the most common etiologic agent in

these cases, with an incidence varying in series between 30%–80%. Known risk factors for spondylodiscitis are old age, invasive procedures, immunodeficiency by disease or immune suppressor therapy, malignancy, diabetes mellitus, bacterial endocarditis, untreated urinary tract infection, skin and soft tissue infections. Initially diffuse back pain is more common than localized pain, so delaying the diagnosis. Other signs are initially rare. Fever is present initially in only 70% of cases, but marked elevation of ESR is very common. MRI is the investigation method of choice. Positive organism culture from biopsy, blood or urine, are important for the etiologic diagnosis. The authors report a case of ***Escherichia coli*** *pyogenic spondylodiscitis associated with bacteraemia due to acute pyelonephritis and necrotizing pneumonia, in a diabetic woman presenting in hypoglycemic coma.*

Key-words: *Pyogenic spondylodiscitis, pyelonephritis, necrotizing pneumonia, Escherichia coli.*

/ Introduction

Spondylitis is osteomyelitis of the vertebrae, characterized by destruction of the vertebral bodies, starting at the endplates, with secondary intervertebral disc involvement. Spondylodiscitis (SD) is a primary infection of the disc expanding to neighboring vertebrae. The origin of the bacterial infection is seldom clear at diagnosis, because inflammatory changes in both structures are usually seen in x-ray images[1]. A long diagnostic delay of several months is common due to diffuse pain, often leading to an initial erroneous diagnosis of spinal degenerative disease[1]. Other signs due to radicular, meningeal or spinal cord involvement, representing the invasion of epidural space by purulent material, are also initially absent. We must search for general and localized signs of infection in order to treat their original source. In the pre-antibiotic era vertebral osteomyelitis was fatal in about 25% of the patients. Mortality is now rare and the prognosis depends on early treatment that prevents devastating complications. Mean time in hospital ranges from 30-57 days and hospital mortality from 2-17% in several series[1].

Path of infection is either: (1) exogenous: due to operations or injections near the spinal column or to invasive procedure anywhere, or (2) endogenous: most of the cases due to hematogenous spread from distant infections, leading to colonization of one or several vertebral bodies. Blood stream spread is either arterial through the terminal segmental arteries supplying the vertebrae or through the veins due to a reflux in Batson's plexus caused by a pressure increase, namely in urinary tract infections[2]. Rarely lymphogenic origin is implicated. A center of inflammation near the spinal column eventually is the cause *per continuitatem*. Primary focus of infection can be unrecognizable at the time of SD diagnosis[1]. Pyogenic SD occurs in the lumbar (60%), thoracic (27%) and cervical spine (13%) [3]. In drug addicts cervical spine is the predominant affected segment of the spine[4]. Contrary to children, adult subcondral spongy bone is supplied by nutrients and arteries. Arterial trees in both endplates of the superior/inferior vertebrae are the same, allowing small septic emboli towards metaphyseal arteries -mostly in anterior subcondral regions- to cause infarction and osteomyelitis of two adjacent vertebrae and the intervertebral disc, favored in the adult and the elderly due to the abundant and slow-moving blood supply of the vertebrae. Anterior or posterior extension of the infectious process can cause paravertebral or epidural abscesses, with subsequent neurologic loss. Bony collapse can also result in neural compression[5]. Plain radiographs tend to be non informative at first; computed tomography (CT) scan can help but the gold standard for diagnosing SD is magnetic resonance imaging

(MRI), allowing better definition of inflammation and abscesses of the paravertebral and epidural spaces. CT scan is especially useful for guided-biopsy and paravertebral abscess aspiration[6].

/ Clinical report

A 44 year-old unemployed caucasian woman was admitted in the Emergency Ward of our hospital at **June 4th, 2010** due to severe iatrogenic hypoglycemia. She was found comatose at home, her blood level 26mg/dL treated successfully with e.v. hypertonic glucose. She had type 2 diabetes *mellitus* for several years, treated irregularly with metformin and glibenclamide. At the age of nine she had bacterial meningitis. From then on she displayed mental retardation and behavioral abnormalities (aggressiveness, persecutory delusion, auditory/visual hallucinations). She denied personal or familial history of tuberculosis. No epidemiological data was obtained for brucellosis. She was staying alone in a house with very bad hygiene conditions, eating irregularly and living with several stray cats and dogs she brought home. She denied drug habits or blood transfusions, and had no piercings or tattoos. Physical exam: T 38ºC, BP 130/76mmHg, HR 100bpm, RR 24bpm, with no cyanosis or jaundice. She had several untreated dental cavities, but no dental abscesses. Auscultation showed inspiratory crackles at lower lung lobes; normal heart sounds. Abdominal exam was unremarkable. No peripheral edema. Pulse oximetry: 100%. Neurological examination was normal. She was treated with quetiapine at night due to psychiatric abnormalities. Blood tests: anemia of chronic disease (RBC $3.31x10^{12}$/L; Hb 8.9g/dL; MCV 82.8fl; MCHC 32.6g/dL); leukocytes $6.6x10^9$/L (N 71.2%, L 16.8%, E 4.3%, M 7.0%); lymphocytic populations: CD3 80% = $0.89x10^9$/L, CD4 53% = $0.59x10^9$/L, CD8 26% = $0.288x10^9$/L, CD4/CD8 2.04, B (CD19) 12% = $0.133x10^9$/L, NK (CD16+56) 8% = 0.089; platelets $589x10^9$/L; ESR 116mm; C-reactive protein (CRP) 12.2mg/dL; fibrinogen 753mg/dL (175.0-470.0); iron 29µg/dL (37.0-170.0); transferrin 149mg/dL (190-375), saturation 16.23%; normal ferritin; glucose 392mg/dL (65-105) after hypoglycemia correction; HbA1c 10.8% (4.3-6.1); creatinine 0.60mg/dL (0.8-1.50); GFR 90ml/min; total protein 7.1g/dL; albumin 2.74g/dL; protein electrophoresis of "inflammatory type". All other biochemistry tests and thyroid function were normal. The intradermal Mantoux test was negative. Chest X-ray: bilateral lower lobe pneumonic infiltrates. She was admitted to the Infectious Diseases Unit and treated initially with e.v. regular insulin before ressuming oral metformin, and empiric therapy with e.v. clarithromycin and ceftriaxone. A blood culture then showed positive for *ESBL- Escherichia coli* (*E. coli*), susceptible to amoxicillin clavulanate, cephalotin, gentamicin and ciprofloxacin, chlarithromycin being stopped. Neither urine nor sputum cultures were obtained at that time. Echocardiography did not reveal endocarditis. Pending social solutions before discharge the patient underwent psychiatric evaluation to adjust medication and was given paroxetine, alprazolam, olanzapine and quetiapine. He completed a course of clarithromycin (4 days) and ceftriaxone (10 days), and due to clinical improvement, the lung infection was deemed cured. However, when the antibiotics were stopped the patient began to complain of an increasing pain at the lumbosacral spine, either at rest or walking, only mildly relieved by analgesics. No other symptoms or signs were referred. A plain radiography showed irregularity, poor definition and erosion of the inferior endplate of L5 and superior endplate of S1. Thoracic x-Ray revealed small nodular areas on the lower third of the left lung. At **June 24th, 2010** contrast-enhanced CT scan of the lumbar-sacral spine, and **four days later** a thoracic CT scan disclosed: A) Spine: Spondylodiscitis of L5/S1, with partial destruction of vertebral body of L5; involvement of paravertebral and epidural spaces extending to the levels of S2 and L4-L5 (Figs. 1, 2). B) Thorax: bilateral necrotizing pneumonia of the lower lobes, more severe in the left lung where there was a cavity of 20 mm (Fig. 3). The patient

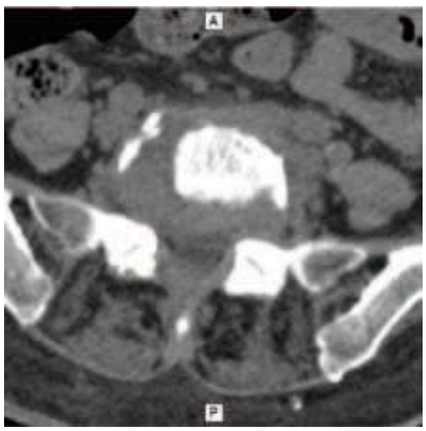


Figure 1: Axial CT: erosion of L5 vertebral endplate; para-vertebral and epidural tissue density/inflammatory tissue.



Figure 2: Sagital reformatted image: erosive changes of inferior L5 and superior S1 vertebral endplates with somatic destruction, enlargement of the disc space and pre-vertebral density/phlegmon.

was transferred to our Unit of Internal Medicine at **June 29th, 2010**. She denied consumption of unpasteurized milk or fresh cheese, and denied previous tuberculosis infection on their own and on her family. She had no fever and stayed apyretic all the time in our Unit. She was unable to walk due to back pain, but had no other symptoms/signs. Blood tests: Hb 10.4g/dL; negative serology for *Brucella,* HBV, HCV, HIV, VDRL. Parasitological exam of feces was negative. Due to urinary retention bladder catheterization was needed. Urine



Figure 3: CT of the thorax: necrotizing pneumonia of the left lower lobe.

was turbid brown, had 500 leukocytes/µL, was nitrite positive, and cultural examination was positive some days later for *EBLS+ E. coli* only sensible to gentamicin, meropenem and nitrofurantoin. According to pneumologist and orthopaedics we decided to delay treatment for some days until bronchoscopy and spinal surgery in order to have collected specimens for cultural exams before starting antibiotics, and because there were no respiratory symptoms and no neurological signs. Bronchoscopy was performed at **July 9th, 2010**: bilateral generalized bronchial hyperemia with purulent secretions, mostly at the lower left bronchus. Its bacterial direct/cultural exam including mycobacterial culture was negative. No malignant cells were found. MRI of the spine was not considered necessary for therapeutic decision. At **July 12th, 2010** spinal surgery was performed through an anterior extra-peritoneal approach, leading to drainage of large volume of pus at the level of the intervertebral disc space of L5-S1. Curettage and lavage of the disc space with removal of osseous and cartilaginous debris was performed. Post-operative aspiration drainage of the disc space was maintained for three days. Cultural exam of the pus was positive for *EBLS- E. coli*, sensible to amoxicillin clavulanate, cephalotin, gentamicin, ciprofloxacin and cotrimoxazole. No malignant tissue was found. Despite two infections by two different strains of *E. coli* (*EBLS+ and EBLS-)* we decided to treat the patient for *EBLS+ E.coli* infection with six weeks e.v. meropenem. **After ten days of bed rest** physiotherapy was initiated, with gradual recovery of muscular strength and the ability to walk. Bone pain improved dramatically and there was no neurologic damage. Chest X-ray was normal by the end of treatment. The urinary catheter was removed. Cultural bacteriological exam of the collected urine was negative at that time and also until the date of discharge. **Three months after admission**, the patient was discharged with her social status sorted out. The results of blood tests at that time were: Hb 10.6g/dL; ESR 81mm; CRP <0.50mg/dL; creatinine 0.8mg/dL. Early post-surgery outcome revealed no back pain or neurologic sequel. Unfortunately, as she went to live in her father's home far away from Lisbon, unable to come back due to financial issues, it was not possible to assess the patient later on. By phone call we understand she is doing well, with no signs of a relapse.

/ Discussion

Infectious SD is caused by bacteria, mycobacterium, virus, fungi or parasites. Common bacterial SD agents include: *Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Streptococcus sanguis* and *agalactiae, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Pneumococci, Clostridium perfringens, Proteus mirabilis, Salmonella* spp and *Brucella. Pseudomonas* SD is more common in drug addicts, Gram negative organisms such as *Escherichia, Klebsiella* and *Proteus* in genitourinary infections, *Salmonella* in sickle cell disorders. Potential sources of bacterial SD include invasive procedures, bacteremia in pneumonia, abdominal or pelvic infections, bacterial endocarditis, skin and soft tissue infections, oral cavity infections[7]. *E. coli* infection occurs in variable percentages from 6.6% to 23%, and urinary tract infection in 14% of the cases[5]. A polymicrobial cause is rare, accounting for only 2.5% of cases, usually in sacral osteomyelitis, due to contiguous spread of infection from pressure ulcers. Anaerobic infections occur in 3% of SD and are more typical in diabetes *mellitus*[5]. Predisposing factors for pyogenic SD include old age, multimorbidity, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, obesity, renal failure, chronic hepatitis, rheumatic diseases, chronic steroid intake, malignancy, immunosuppressive therapy, preceding systemic diseases, prior tuberculosis, previous visceral operations, sickle cell anemia, drug abuse, and HIV[3]. In around 5% of patients, a history of blunt trauma to the spinal column can be elicited. Approximately 37% of pyogenic SD will not have an identifiable source[5].

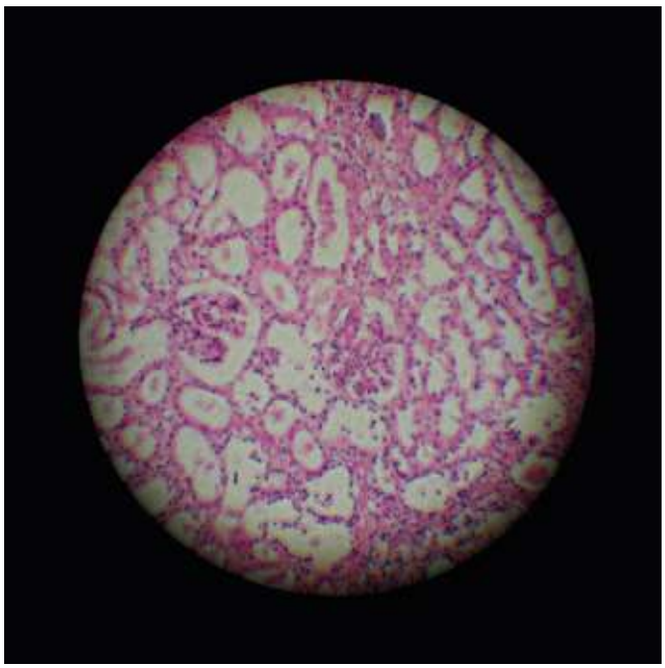
The course of pyogenic SD may be, acute, subacute or chronic (insidious), and lack of specific symptoms may delay diagnosis[8]. SD often presents with diffuse or localized back pain (from mild discomfort to very severe pain), and shoulder pain in cervical SD. Additionally, neurological signs can develop: radicular, meningeal or spinal cord involvement, including radiating pain of nerve root origin, sensory disturbance, segmental weakness, reduction of tendon reflexes, urinary retention[9]. Fever occurs in 70% of cases, 45% suffer from night sweats, and in a few cases anorexia and weight loss. The clinical examination should look for local changes and detailed neurological status. It is typical to have pain on heel strike, impaction, and percussion, but little local pain on pressure. A relieving posture to avoid stressing the ventral sections of the spinal column is a common occurrence. Mostly painful are inclination and re-erection[1].

Hematological abnormalities may include raised white blood count, anemia of chronic disease, abnormal liver function tests and derangements of urea and electrolytes in 27% of cases. A feature

usually found is marked elevation of ESR >100mm (64% of cases) and of PCR[1]. Conventional x-ray is unreliable in the early phase of SD, as skeletal changes are less than obvious. CT scan is usually inferior to MRI for diagnosis of SD but provides a better image of bone destruction and good images of paravertebral abscesses with e.v. contrast medium. CT scan permits guided biopsy of the spine and adjacent phlegmons[10]. The earliest sign of pyogenic SD on MRI is a slight hypersignal in T2, followed in time by hypointensity in T1 and hyperintensity in T2, associated with an increase in inflammatory cells infiltrate and of free water and medullar replacement in the disc and adjacent vertebral bodies. After gadolinium infusion T1-weighted scans may show enhancement at the endplate/disc interface fairly early in the course of the infection[11]. Enhancement will spread away from the disc as the destructive process progresses. Signs of destruction of the endplates occur later in time[3]. MRI clearly defines inflammation of the paravertebral and epidural soft tissues and the development of abscesses[5]. The bone destruction stage can be classified radiographically as: (1) early stage (narrowing of the disc space); (2) destructive stage (bone destruction, collapse of softened vertebrae, and bone proliferation); (3) osteosclerotic stage (new bone formation and osteosclerotic changes).

Possible complications of the evolution of SD vary with the level of the spine involved and are related with extension of the process to the surrounding tissues[5]. Spinal cervical infections can occasionally lead to a pharyngeal abscess, and thoracic spinal infection can be complicated by mediastinitis. At any spine level of the infection, epidural abscess, subdural abscess, meningitis, loss of lordosis at cervical/lumbar levels, segmental collapse with spinal instability and progressive neurological impairment, may complicate SD[5]. As long-term sequelae of SD Kourbeti IS[12] refers 33% rate of spinal dysfunction and 3% of severe dysfunction, at a median of 5.4 years after treatment. Walking ability was restored in 76% of patients. A worse outcome usually is consequence of diagnostic delay and associated chronic debilitating diseases. Irreversible paralysis still affects 4-22% of patients with spinal epidural abscess, with long-term rehabilitation often necessary. The percentage of recurrence is 0-7%[1]. A high level of suspicion is essential to obtain an early diagnosis, when the treatment is more simple and effective. In patients with unremitting back pain, constitutional symptoms, paravertebral muscle spasm, limitation of movement and evidence of neurological deficit, SD should be considered especially in the presence of an existing focus of infection and of known risk factors, and immediately proceed to laboratory and imaging studies for confirmation.

Specific antibiotic therapy to the responsible etiologic agent is one of the mainstays of SD therapy. Overall, the pathogen can be detected in 49% to 83% of cases, more often in acute than in chronic cases, and prior systemic antibiotic therapy is one of the main reasons for failing to identify the pathogen[3]. It is important not to start antibiotic therapy before obtaining material for the microbiological diagnosis, except when clinical circumstances dictate otherwise, for instance in patients with neutropenia or severe sepsis[13, 14], in which case empiric broad antibiotic therapy should be started based on the clinician's



best assessment of the likely organism(s), as well as the patient's risk factors. It is good practice to proceed with an empiric treatment with drugs active against *Staphylococcus aureus* and Gram-negative pathogenic agents, and to change the therapy as soon as the responsible agent and its antibiotic sensibility has been identified. A positive blood culture can be expected in 70% of patients not previously treated with antibiotics[7]. A positive urine or sputum cultures in patients with known concomitant pyelonephritis or pneumonia can be helpful for presumptive treatment. Percutaneous CT-guided fine needle puncture of an abscess is an option, but it gives relatively low quantities of tissue, so that pathogens are only successfully detected in about half of the patients[7]. Intra-operative removal of tissue samples is the most reliable method of detecting the pathogen, as it gives relatively large quantities of tissue, pathogen detection rate being then about 75%[1].

The treatment of pyogenic SD is either conservative or surgical, and the goals of treatment are[5]: 1) to relieve pain; 2) prevent or reverse neurologic deficits; 3) eradicate infection; 4) prevent relapse; 5) establish spinal stability. The principles of conservative treatment include: (a) establishment of an accurate microbiological diagnosis; (b) treatment with appropriate antibiotics; (c) spinal immobilization; (d) careful monitoring for clinical and radiographic evidence of spinal instability and progression of infection or neurological deterioration. The role of bed rest and immobilization is very important, especially when there is vertebral destruction. Cervical lesions are the most dangerous, due to risk of tetraplegia. Activity restriction should be continued for 10-12 weeks or until there is radiographic evidence of healing.

The optimal total duration of antimicrobial therapy is unclear, with several therapeutic schemes being used by different authors,

including a period of initial IV therapy followed by oral antibiotics with high bioavailability (fluoroquinolones, clindamycin, linezolid)[1, 5]. After the sensitivity test, our patient was treated for six weeks with IV meropenem, as proposed by Roblot F[15]. Together with clinical response, continuous lowering of CRP levels is a good measure of treatment success. Bettini N[16] also reports good results in conservative therapy with an 85.7% cure percentage, healing occurring by process of fusion, degeneration or *restitutio ad integrum*, with no lasting major peripheral neurological deficit, and just a small number with lower limb dysesthesia. Only 14.3% of patients needed surgery, by either: decompression, abscess drainage, surgical cleaning and stabilization, and decompression and inter-somatic fusion.

Indications for surgical treatment are[5]: 1) failure to respond to conservative therapy; 2) significant or progressive neurologic deficits; 3) large paraspinal abscess with local mass effect or septic emboli; 4) significant osseous disease involving two adjacent vertebral bodies, or >50% loss in single vertebral body; 5) progressive deformity with or without incapacitating spinal pain. To achieve good surgical results it is useful to follow some principles[17]: a) thorough debridement and removal of infected tissue; b) decompression of neural elements; c) restoration of spinal alignment; or d) correction of spinal instability. One of the main aims of surgery for SD is to have access to the infection focus for drainage, removal of necrotic material, and obtaining samples of pus and tissue for bacteriologic and histopathological studies.

Surgical strategies are based on spinal level of infection, on bone and ligament structural lesions and on absence or presence of neurologic signs. The level of infection is important for planning ways of approaching the infected area. An anterior procedure is always performed when it is indicated to drain an abscess and remove necrotic tissues, the approach varying somewhat depending on the level of the infectious focus. The diagnosis of bone and ligament structural lesions is important to detect instability of the spine, evaluate spinal deformities, and help prevent these deformities by surgically stabilizing the spine. When there are neurological signs, it is important to differentiate if they are due to neurologic compression by the abscess or by bone fragments resulting from vertebral destruction, or if they are the result of local inflammatory chemical mediators released in the infective focus[18].

In patients in whom the stability of the spine is only slightly affected, the surgical procedure can be limited only to drainage of the abscess and removal of necrotic tissue, together with antibiotic therapy. When there is instability of the spine it is necessary to proceed to its stabilization even in the acute phase of the disease, usually by way of posterior trans-pedicle fixation. Later on, in the sequel phase of the disease, already with a complete antibiotic course, if there is great bone loss of the vertebral bodies, it can be necessary to perform reconstruction of the anterior spine. In these cases autologous bone grafting is used associated or not with metallic implants[19]. There are some authors who advocate the immediate reconstruction with metallic implants during the active acute phase of the infection. However, this procedure is not consensual, other authors referring the possibility that the metallic implants could act as foreign bodies, thus perpetuating the infection. In our patient we performed only the drainage of the abscess contained by the anterior longitudinal ligament and removal of necrotic tissue. Instability of the affected segment never occurred in our patient.

The primary infection here was probably an acute pyelonephritis due to *ESBL- E. coli* with bacteremia leading to acute necrotizing pneumonia and pyogenic SDs. Unfortunately no urinary culture was done initially. Although pyogenic SD can rarely occur due to previous acute pneumonia, in our patient we think that the very early demonstration of erosive lesions at lumbar-sacral spine was in favor of the existence of another previous infectious causative process. Also *E. coli* pneumonia is uncommon and almost always associated with *E. coli* urinary tract infection causing bacteremia. The urinary culture done in our Unit revealed a positive result for *ESBL+ E. coli*. We think that the occurrence of this strain was the result of the previous antibiotic treatment with ceftriaxone and the selection of this strain. Since we do not have the possibility to do bacterial genetic studies in our hospital, it is very difficult to prove our hypothesis. Anyway the increasing occurrence of several types of nosocomial infections in our hospital favors our reasoning.

To the best of our knowledge there is no report of clinical cases of SD due to *E. coli* in portuguese literature. Ribeira[20] in a review of the experience of physiotherapy treatment of 28 patients with SD in a period of 5 years in Coimbra Hospital Center, refer that despite *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus* and *Brucella* beeing the most common etiologic agents, there was six cases due to *Escherichia coli*, although it was not mentioned the original focus of infection in that group of patients.

/ References

1. Sobottke R, Seifert H, Fatkenheuer G, Schmidt M, Goßmann A, Eysel P. "Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis". *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 181-187

2. Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. "Vertebral osteomyelitis, spondylodiskitis and epidural abscess". In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. Mandell, Douglas, and Bennett´s, *Principles and Practice of Infectious Diseases*. (6th ed) Philadelphia; Elsevier Churchill Livingstone. 2005; pg 1326-1328

3. Buttler JS, Shelly MJ, Timlin M, Powderly WG, O'Byme JM. "Non tuberculous pyogenic spinal infection in adults: a 12-year experience from a tertiary referral centre". *Spine* 2006; 31: 2695-2700

4. Vicente L, Valente C, Afonso O, Faria MJ, Barros MS. "Espondilodiscites piogénicas". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 2003; 2: 5-10

5. Skaf GS, Domloj NT, Fehlings MG, Bouclaous CH, Sabbagh AS, Kanafani ZA, et al. "Pyogenic spondylodiscitis: an overview". *J Infect Public Health* 2010; 3: 15-16

6. Rankine JJ, Barron DA, Robinson P, Millner PA, Dickson RA. "Therapeutic impact of percutaneous spinal biopsy in spinal infection". *Postgrad Med J* 2004; 80: 607-609

7. Nolla JM, Arija J, Gomez-Vaquero C, Fiter J. "Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in non-drug-users". *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 271-278

8. Ando N, Sato K, Mitsukawa M, Yamada K, Wakioka T, Nagata K. "Surgical results of percutaneous suction aspiration and drainage of pyogenic spondylodiscitis". *Kurume Med J* 2010; 57: 43-49

9. Hopkinson N, Stevenson J, Benjamin S. "A case ascertainment study of septic discitis: clinical, microbiological and radiologic features". *Q J Med* 2001; 94: 465-470

10. Maiuri F, Iaconetta G, Gallichio B, Manto A, Brizonti F. "Spondylçodiscitis: clinical and magnetic resonance diagnosis". *Spine* 1997; 22: 1741-1746

11. Rothman M, Zaarski G. "Imaging basis of disc space infection". *Semin Ultrasound CT MR* 1993; 14: 437-445

12. Kourbeti IS, Tsiodras S, Boumpas DT. "Spinal infections: evolving concepts". *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 471-479

13. Grados F, Lescure FX, Senneville E, Flipo RM, Schmidt JL, Fardellone R. "Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults". *Joint Bone Spine* 2007; 74: 133-139

14. Cottle L, Riordan T. "Infectious spondylodiscitis". *J Infect* 2008; 56: 401-412

15. Roblot F, Besmier JM, Juhel L, Vidal C, Ragot S, Bastides F, et al. "Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis". *Sem Arthitis Rheum* 2007; 36: 269-277

16. Bettini N, Girardo M, Dema E, Cervellati S. "Evaluation of conservative treatment of non specific spondylodiscitis". *Eur Spine J* 2009; 18 (Suppl 1). S143-S150

17. Gasbarrini AL, Bertoldi E, Mazzetti M, Fini L, Terzi S, Gonella F, et al. "Clinical features, diagnostic and therapeutic approaches to hematogenous vertebral osteomyelitis". *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 53-68

18. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. "Spondylodiscitis: update on diagnosis and management". *J Antimicrob Chemoter* 2010: 65 (Suppl 3): 11-24

19. Fayazi AH, Ludwig SC, Dabbah M, Bryan BR, Gelb DE. "Preliminary results of staged anterior debridement and reconstruction using titanium mesh cages in the treatment of thoracolumbar vertebral osteomyelitis". *Spine J* 2004; 4: 388-305

20. Ribeira T, Veiros I, Nunes R, Martins L. "Espondilodiscite. Experiência de cinco anos de um Serviço de Reabilitação". *Acta Med Port* 2008; 21: 559-566

RPDI
Setembro > Dezembro 2012 / Vol. 8 > N.º 3

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Neuropatia da lepra como causa de trauma múltiplo

Leprosy neuropathy with severe multiple trauma

/ C. Meireles[1] / M. Silva[1]/ S. Oliveira[2] / A. Lencastre[3] / A. Simas[4] / J. Roxo[4] / C. Costa[5] / E. Teófilo[5] / V. Brotas[5]

[1] Interna Complementar de Medicina Interna
[2] Interna Complementar de Oncologia Médica
[3] Interno Complementar de Dermatologia
[4] Assistente Hospitalar de Medicina Interna
[5] Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

Serviço de Medicina 2.3 e Serviço de Dermatologia do Hospital Santo António dos Capuchos – Centro Hospitalar de Lisboa Central

Correspondência:
Ângela Simas
Hospital Capuchos – Serviço de Medicina 3
Alameda Santo António dos Capuchos
1169-050 Lisboa
Portugal

Telemóvel: +351 965476780
e-mail: angelasimas@gmail.com

/ Resumo

A polineuropatia é uma entidade nosológica frequente e representa um desafio diagnóstico. As causas mais comuns são a diabetes mellitus, o alcoolismo e a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Outras causas menos frequentes incluem as hereditárias (doença de Charcot-Marie-Tooth), as carenciais (tiamina, vitamina B12), as tóxicas (metais pesados), as doenças sistémicas (urémia, hipotiroidismo, paraproteinémias) e as infecciosas (doença de Lyme, Herpes Zoster, Lepra). As características da polineuropatia (padrão de envolvimento axonal ou desmielinizante e tipo de evolução) podem ajudar a identificar a etiologia. Os autores descrevem um caso de um homem de 33 anos, natural do Brasil, residente em Portugal há 11 anos, com consumos alcoólicos moderados e história prévia de múltiplos acidentes de trabalho, internado por quadro clínico com 1 mês de evolução de dor neuropática e parestesias dos membros, associada a exantema maculo-papular, edema das mãos e pés e febre. Ao exame objectivo apresentava erupção maculo-papular localizada no tronco e membros, polineuropatia sensitiva bilateral dos membros em meia e luva altas, mão em garra bilateral e dor à palpação e espessamento ao longo do trajeto do nervo cubital bilateral. Após exclusão das etiologias mais frequentes a investigação clínica conduziu ao diagnóstico de Lepra. Salienta-se o facto de esta ser uma doença rara em Portugal, sendo a maioria dos casos importados de Países como o Brasil e a Índia. O referido doente era natural do Brasil e tinha antecedentes de múltiplas lesões traumáticas desvalorizadas até então. Damos especial ênfase às amputações traumáticas acidentais que podem ocorrer nos casos de neuropatia sensitivo-motora grave associada a esta doença.

Palavras-chave: Polineuropatia, Lepra, Lesões traumáticas.

/ Abstract

Polineuropathy is a frequent clinical situation and represents a diagnostic challenge. The most common causes are diabetic, alcoholic and associated with human immunodeficiency virus infection. Other possible causes include hereditary diseases (Charcot-Marie-Tooth), vitamin deficiencies (thiamine, B12), toxic (heavy metals), systemic diseases (uraemia, hypothyroidism, paraproteinemia) and

infectious (Lyme disease, Herpes Zoster, Leprosy). The rate of progression and clinical pattern can help identify the aetiology. The authors report a case of a 33 yo man, from Brasil, living in Portugal for 11 years, with moderate alcohol consumption and previous work-related accidents; he was admitted in the ward with limbs neuropathic pain and paresthesias, swollen hands and feet, maculo-papular rash and fever for 1 month. Physical examination revealed chest and limbs maculo-papular rash, glove-and-stocking numbness, bilateral claw-hand and ulnar nerve pain and thickening. After other aetiologies were ruled out, clinical investigation led to Leprosy diagnosis. Leprosy is a rare disease in Portugal. Reported cases are mainly imported from Brasil and India. The patient was from Brasil and had history of multiple traumatic lesions otherwise undervalued. We underline the importance of traumatic amputation as a consequence of Leprae sensory-motor neuropathy.

Key-words: *Polineuropathy, Leprosy, Traumatic lesions.*

/ Introdução

A polineuropatia periférica traduz uma lesão generalizada e relativamente homogénea dos nervos periféricos, situação clínica comum embora com uma expressão clínica limitada e uma etiologia diversificada. As causas mais comuns são a diabetes mellitus, o alcoolismo e a infecção pelo VIH.[1]. Outras causas menos frequentes incluem as hereditárias (Doença de Charcot-Marie-Tooth), as carenciais (vitamina B12), as tóxicas (metais pesados), as associadas a outras doenças infecciosas (lepra e borreliose), a doenças autoimunes (sarcoidose, poliarterite nodosa, síndrome de Guillain Barré), a doenças sistémicas (urémia, hipotiroidismo, paraproteinémias), ou como síndrome paraneoplasica (neoplasia do pulmão, linfoma, carcinoma do ovário e mama). Clinicamente caracteriza-se por um défice sensitivo distal simétrico e sensação de queimadura e/ou diminuição de força. A abordagem diagnóstica deve conjugar a história clínica, com especial ênfase nos antecedentes patológicos pessoais e familiares, a semiologia e o exame objetivo, e o estudo electrofisiológico.[2] Um exame clínico detalhado permite a caracterização do tipo de neuropatia (motora, sensitiva ou mista) e a sua localização; a electromiografia/estudo de condução neuronal (exame complementar inicial em todos os doentes com sinais/sintomas de neuropatia) permite uma localização mais específica da lesão, caracteriza a sua natureza (axonal versus desmielinizante) e avalia a sua gravidade. O restante estudo laboratorial e imagiológico deve ser dirigido consoante os dados da história clínica e o resultado do estudo electromiográfico. [3–5]

A lepra, também conhecida como doença de Hansen (em consideração ao médico norueguês Armauer Hansen), é a principal causa de neuropatia tratável no Mundo[6]. Constitui uma doença infecciosa crónica, granulomatosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, bacilo ácido-álcool resistente, intra-celular obrigatório. Atinge preferencialmente a pele e o sistema nervoso periférico, manifestando-se por lesões cutâneas, espessamento e hipertrofia dos nervos periféricos, polineuropatia sensitivo-motora e deformações/alterações tróficas das extremidades (mão em garra, úlceras da região plantar e amputação de dedos) com ou sem hipostesia. O diagnóstico é clínico-epidemiológico e histológico com a observação dos bacilos ácido-álcool resistentes em localização intracelular.[7]

A neuropatia da lepra resulta de um processo inflamatório dos nervos periféricos cuja intensidade, extensão e distribuição depende da forma clínica, fase evolutiva da doença e dos fenómenos de agudização durante as diferentes reações (reação reversa ou reação tipo 1 e eritema nodoso ou reação tipo 2). Caracteriza-se frequentemente por uma polineuropatia sensitiva, simétrica, com atingimento preferencial dos nervos ulnar, mediano, peroneal

superficial, tibial posterior, sural, femoral cutâneo, grande auricular e supraclavicular, muitas vezes associada ao espessamento dos referidos nervos. Neste tipo de neuropatia (ao contrário das outras causas de polineuropatia periférica) os reflexos osteotendinosos e as sensibilidades profundas encontram-se poupados, resultado da ausência de atingimento quer dos nervos profundos quer dos fusos musculares. Pode também verificar-se atingimento dos pares cranianos (paralisia do nervo facial por atingimento dos ramos orbicular e frontal), fraqueza e atrofia muscular, deformações (mão em garra consequência do atingimento do nervo ulnar) e alterações tróficas com o desenvolvimento de úlceras. Na sequência desta polineuropatia grave podem ocorrer lesões traumáticas resultantes da perda de sensibilidade.[8] No exame electrofisiológico detecta-se uma lentificação da velocidade de condução nervosa, habitualmente com um padrão de degenerescência axonal com desmielinização segmentar.

O tratamento da neuropatia da lepra visa o tratamento da doença infecciosa per si (com antibióticos), o tratamento da nevrite e da dor neuropática. A Organização Mundial de Saúde (OMS) para o tratamento da lepra define duas formas: Paucibacilar (1-5 lesões cutâneas) implicando tratamento duplo com rifampicina e dapsona durante 6 meses e Multibacilar (> 5 lesões) que implica terapêutica tripla com rifampicina, clofazimina e dapsona durante 12 meses.[9] O tratamento da neuropatia compreende o uso de corticóides (habitualmente prednisolona na dose de 1 a 2 mg/Kg/dia) para o componente inflamatório associado às diferentes reações no curso da doença e a utilização de fármacos com acção na dor neuropática: antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina), neurolépticos (clorpromazina, levomepromazina), e/ou anticonvulsivantes (carbamazepina, gabapentina). Para além do tratamento médico, o tratamento cirúrgico tem um papel fundamental como adjuvante ao reduzir ou mesmo eliminar a compressão intra e extraneural.[8]

A lepra é uma doença rara em Portugal, registando-se em média 8 casos por ano, resultando sobretudo das imigrações, nomeadamente da Índia e do Brasil. Segundo os registos da Direcção Geral de Saúde, no período de 2003 a 2007, foram notificados 41 casos, com distribuição regional preferencial na Zona de Lisboa e Vale do Tejo. Segundo as últimas estatísticas da Organização Mundial da Saúde, em 2010, a prevalência global da Lepra era de 211 903 casos, tendo-se registado 244 796 novos casos durante o ano de 2009.[10]

/ Caso Clínico

Relata-se o caso de um doente de 33 anos, do sexo masculino, natural do Brasil (Minas Gerais) a residir em Portugal há 11 anos e reformado por invalidez na sequência de traumatismo dos membros superiores. Mencionava hábitos tabágicos e alcoólicos moderados, negava contacto com animais e não fazia qualquer tipo de medicação. Foi

QUADRO I – ELECTROMIOGRAFIA MOSTRANDO AUSÊNCIA DE POTENCIAIS SENSITIVOS DO CUBITAL E SURAL ESQUERDOS E LENTIFICAÇÃO DA VELOCIDADE DE CONDUÇÃO SENSITIVA DO MEDIANO E DO PERONEAL; AUSÊNCIA DE POTENCIAIS MOTORES DO CUBITAL, TIBIAL POSTERIOR E PERONEAL ESQUERDOS E LENTIFICAÇÃO DA CONDUÇÃO MOTORA DO MEDIANO ESQUERDO

VCS

Nerve	Sites	Rec	Lat ms	Amp p-p~V	Dur pico ms	Dist em	VCS m/s
L SUP PERONEAL – Antid	1. Perna	Tibiotársica	4,15	3,4	2,00	11	26,5
L SURAL – Ortod	1. Maléolo Externo	Perna	–	–	–		
L MEDIAN – Ortod	1. D 111	Punho	4,80	0,6	2,85	14,8	30,8
L ULNAR – Ortod	1. DV	Punho	–	–	–		

VCM

Nerve	Sites	Lat ms	Amp mV	Dur ms	Area mVms	Dist cm	VCM m/s
L COMM PERONEAL – EDB	1. Tibiotársica	–	–	–	–		
	2. Colo Perónio	–	–	–	–		
L COMM PERONEAL – Tib Ant	1. Colo Perónio	3,50	2,1	10,50	14,5		
	2. Joelho	8,25	2,0	10,70	13,0	**11,4**	24,0
L TIBIAL (KNEE) – AH	1. Maléolo Interno	–	–	–	–		
	2. Joelho	–	–	–	–		
L MEDIAN – APB	1. Punho	3,75	6,0	6,60	23,2		
	2. Cotovelo	11,20	5,4	7,90	21,7	24,9	33,4
	3. Axila	15,10	4,8	8,15	20,7	20,9	53,6
L ULNAR – ADM	1. Punho	–	–	–	–		
	2. Cotovelo	–	–	–	–		

internado no nosso Hospital por quadro clínico com 1 mês de evolução caracterizado por parestesias e dor neuropática simétrica dos membros associada a erupção maculo-papular generalizada, edema das mãos, pés e febre. Descrevia múltiplos acidentes de trabalho no passado, nomeadamente traumatismo bilateral dos membros superiores tendo efectuado enxerto de pele e nervo, amputação traumática da 3.ª falange do 5.º dedo da mão direita e ferida do 3.º dedo do pé esquerdo, resultante de perfuração acidental com um prego. Apesar de o doente referir evolução de apenas 1 mês desta sintomatologia, constatou-se que tinha 2 internamentos prévios (4 anos antes) com o mesmo quadro clínico, atribuído na altura a artrite reativa, não se conseguindo identificar o agente.

Salientavam-se numerosas recorrências ao Serviço de Urgência (SU), com sete episódios nos últimos cinco anos, quer pela sintomatologia descrita quer por múltiplos traumatismos ocorridos no trabalho. O doente negava patologia semelhante na família. Ao exame objectivo constatava-se dermatose disseminada e de distribuição simétrica no tronco e membros, caracterizada por manchas e placas fixas, de configuração grosseiramente anular, ligeiramente descamativas, sem prurido ou alteração da sensibilidade álgica ou térmica; polineuropatia sensitiva bilateral em meia e luva altas (hipostesia álgica até à raiz das coxas e cintura escapular com reflexos vivos e simétricos); dor e espessamento do nervo ulnar bilateralmente e mão em garra bilateral (Figuras 1 e 2). Apresentava ainda amputação traumática da falange distal do 5.º dedo da mão direita e amputação da falange distal do 5.º dedo da mão esquerda (Figura 3).

Laboratorialmente apresentava anemia normocítica normocrómica de 11.7g/dl e VS elevada (67mm/h). Perante a exuberância do quadro clínico e considerando as causas mais comuns de polineuropatia foi pedido um estudo laboratorial que incluiu serologias infecciosas para VIH, Sífilis, hepatites virais e Borrelia que foram negativas; doseamentos de vitamina B12 e ácido fólico que foram normais; e função tiroideia também sem alterações. A electroforese das proteínas não revelou picos clonais e o exame citoquímico do líquido cefalorraquidiano foi normal. Concomitantemente efectuou electromiografia que foi compatível com uma polineuropatia sensitivo-motora, caracterizada por um padrão misto de desmielinização e degenerescência axonal grave, verificando-se envolvimento preferencial dos nervos ulnar e sural (Quadro I). Foi realizada também ecografia dos nervos periféricos que mostrou espessamento difuso essencialmente do nervo ulnar (Figura 4).

Excluídas as causas mais frequentes de polineuropatia, integrando o contexto epidemiológico (doente natural do Brasil), o quadro clínico e o seu padrão evolutivo, os achados ao exame objectivo e o resultado dos exames complementares, foi feito o diagnóstico clínico de Doença de Hansen, corroborado pelos achados do exame histopatológico de biópsia de lesão cutânea do doente (Figura 5).

O doente iniciou terapêutica tripla com dapsona, clofazimina, rifampicina e corticoterapia (prednisolona 1mg/Kg/dia), considerando o esquema da OMS da forma Multibacilar, associada a terapêutica adjuvante para a neuropatia (anti-inflamatórios, antidepressivos



Figura 1: Manchas e placas eritemato-descamativas no flanco.



Figura 2: Garra cubital bilateral.



Figura 3: Radiografia das mãos mostrando a garra cubital bilateral, amputação traumática da 3.ª falange do 5.º dedo direito e destruição da 3.ª falange do 5.º dedo da mão esquerda. Imagem da direita com fotografia da mão evidenciando as mesmas alterações.

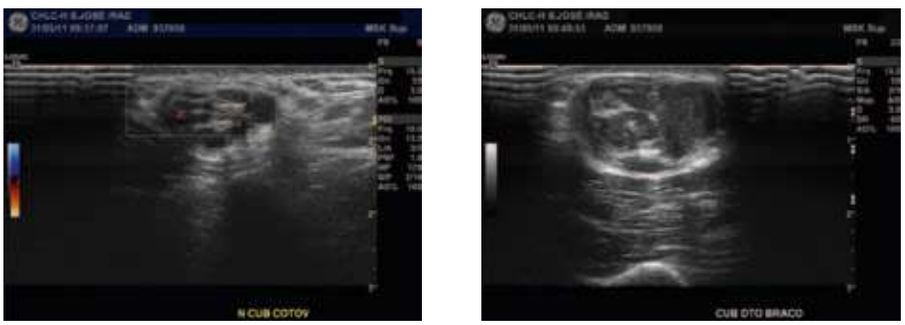


Figura 4: Ecografia dos nervos ulnares evidenciando espessamento difuso e aumento volumétrico.

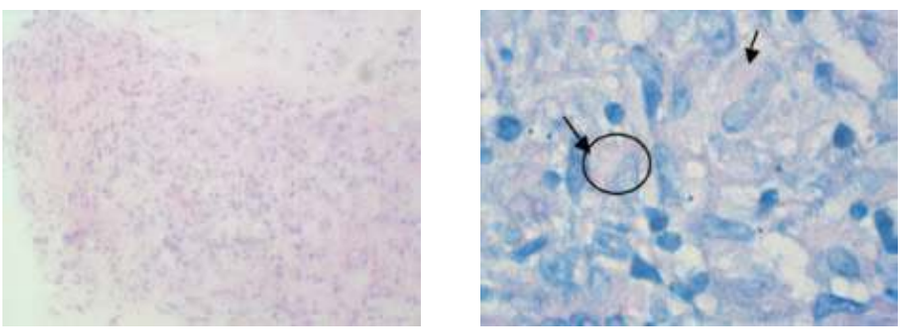


Figura 5: À esquerda: coloração hematoxilina-eosina evidenciando infiltração da derme por granulomas de células epitelióides e linfócitos envolvendo predominantemente os eixos vasculo-nervosos; à direita: coloração de Ziehl-Neelsen revelando a presença de bacilos ácido-álcool resistente no citoplasma dos histiócitos. Achados histopatológicos compatíveis com doença de Hansen - forma borderline tuberculóide.

tricíclicos e anticonvulsivantes) e teve alta ao 37.º dia de internamento, referenciado à Consulta de Doença de Hansen.

/ Discussão

O caso clínico foi conduzido inicialmente no sentido de exclusão das causas mais frequentes de polineuropatia nos países desenvolvidos, tendo sido excluídas as polineuropatias inflamatórias desmielinizantes (exame citoquímico do LCR sem evidência de dissociação albumino-citológica), as polineuropatias carenciais e tóxicas (uma causa provável em doentes com elevado consumo de álcool) e outras infecciosas (VIH, Borrelia). O estudo electromiográfico evidenciando um atingimento difuso dos nervos periféricos bem como um padrão misto de lesão (desmielinizante e axonal) ajudou a eliminar outras causas possíveis de polineuropatia e a biópsia revelou o diagnóstico definitivo.

Sendo uma doença rara em Portugal (média de 8 casos/ano), a Lepra deve ser considerada no diagnóstico diferencial da polineuropatia periférica grave em doentes imigrados de países onde a doença é endémica (Brasil, Índia). Damos especial realce a este caso clínico, uma vez que o doente apresentava múltiplas lesões traumáticas até então desvalorizadas, consequentes à polineuropatia grave (secundária à evolução prolongada da doença), e tinha inclusive internamentos prévios e recorrências ao SU com a mesma sintomatologia. Considerando a epidemiologia, integrando toda a clínica, exame físico e valorizando os múltiplos acidentes de trabalho que o doente apresentava, poder-se-ia ter chegado a um diagnóstico mais precoce, evitando eventualmente assim as suas consequências (polineuropatia grave com múltiplos acidentes e amputações traumáticas). Como factor confundente, contribuiu o facto de o doente referir lesão traumática dos membros superiores com enxerto de pele e nervo no passado, que poderia ser responsável por algum grau de neuropatia.

Destacamos a importância da neuropatia sensitivo-motora grave que pode causar amputação traumática acidental e a necessidade de um diagnóstico precoce de forma a evitar a lesão neurológica grave e irreversível.

/ Bibliografia

1. Hughes R. "Investigation of peripheral neuropathy". *BMJ* 2010; 341: 1161-1162

2. Rosenberg NR, Portegies P, de Visser M, Vermeulen M. "Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(2):205-9

3. Michelle L. Mauermann, MD and Ted M. Burns, MD. "Pearls and Oysters: Evaluation of peripheral neuropathies". *Neurology* 2009;72:28-31

4. Mark B. Bromberg, MD, PhD. "An Approach to the Evaluation of Peripheral Neuropathies". *Semin Neurol* 2010;30:350–355

5. Seward B Rutkove, MD, Jeremy M Shefner, MD, PhD, John F Dashe, MD, PhD. "Overview of polyneuropathy". *UpToDate® Online 19.1*. www.uptodate.com

6. WHO. Neurological disorders: public health challenges. 2006

7. Robert R Jacobson, MD, PhD James L Krahenbuhl, PhD Leo Yoder, MD. "Overview of Leprosy". *UpToDate® Online 19.1*. www.uptodate.com.

8. Garbino JA, Nery JA, Virmond M, Stump PRN, Baccarelli R, Marques Jr W. "Hanseníase: Diagnóstico e Tratamento da Neuropatia". *Sociedade Brasileira de Hansenologia*, Academia Brasileira de Neurologia e Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. 2003: 1-13

9. Global data on prevalence and incidence of leprosy plus recommendations for treatment and control. Wkly Epidemiol Rec 2010; 85 (35):337-48

10. Doenças de Declaração Obrigatória 2003-2007 – Regiões e Sub-Regiões de Saúde no Continente e Regiões Autónomas. Direcção de Serviços e Estatísticas de Saúde. Divisão de Epidemiologia. Direcção-Geral de Saúde. Lisboa 2008

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ I Jornadas Temáticas de Doenças Infecciosas de Setúbal
Data: 8 e 9 de Fevereiro de 2013
Hotel do Sado, Setúbal
Secretariado - admédic
www.admedic.pt

/ V Congresso sobre Pandemias na era da Globalização
3º Simpósio Nacional de Medicina do Viajante
Data: 16 a 18 de Maio de 2013
Local: Hotel Vila Galé, Coimbra
www.pandemias2013.com

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 11th European Meeting on HIV & Hepatitis: Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance
March 20-22, 2013
Italy / Rome
http://www.virology-education.com

/ 19th Annual Conference of the British HIV Association (BHIVA)
16-19 April, 2013
Manchester Central Convention Complex, UK
http://www.bhiva.org/AnnualConference2013Intro.aspx

/ European Association for the Study of the Liver 48th Annual Meeting 2013 (EASL 2013)
April 24-28, 2013
Amsterdam, The Netherlands
http://www2.kenes.com/liver-congress/Pages/Home.aspx

/ 23rd ECCMID
European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
April 27-30, 2013
Berlin, Germany
www.escmid.org/eccmid2013

/ 13th Conference of the International Society of Travel Medicine
19-23 May, 2013
Maastrich, The Netherlands
www.istm.org

/ XVI Congreso Panamericano de Infectología
Date : 28 de Maio a 1 de Junho de 2013
Hotel Sheraton – Santiago do Chile
Web Site: http://www.apichile2013.cl

/ XVII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
29-31 de Maio de 2013
Zaragoza, Espanha
http://www.seimc2013.com/index.php/bienvenida

/ 9th International Workshop on HIV & Hepatitis Co-infection
Dates: 30 - 31 May 2013
Venue: Trevi Fountain Conference Centre, Rome, Italy
Website: http://www.virology-education.com

/ 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention
30 June– 3 July 2013
Kuala Lumpur, Malaysia
http://www.ias2013.org/

/ 3rd World Congress on Virology
July 8th to 10th, 2013
Singapore
http://omicsgroup.com/conferences/virology-2013

/ STI & AIDS World Congress 2013 (IUSTI ISSTDR 2013)
July 14-17, 2013
Vienna, Austria
http://www.stivienna2013.com/

/ Viral Hepatitis Congress 2013
September 7th to 9th
Germany / Frankfurt
http://www.viral-hep.org/

/ 53rd ICAAC
September 10-13, 2013
Denver, Colorado
http://www.icaac.org

Errata

A Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas também erra

No anterior número da Revista "escapou" uma incorrecção ortográfica na primeira página e no sumário, referente ao artigo da autoria de S. Almeida e colaboradores (vol 8, n.º 2, pág. 104). A palavra hipertensão aparece escrita com ç. Do facto pedimos desculpa aos Autores e aos Leitores.

O Editor

A sua opinião é importante... ... participe!

Envie-nos as suas opiniões, questões, artigos e/ou sugestões para:
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas – Fórum
Largo Fernandes Costa, 5 Cave Dta.
1700-187 Lisboa
Telefone/Fax: 217950462
E-mail: spdimc@gmail.com

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas** concebeu este espaço para si. À semelhança de qualquer fórum, debateremos, responderemos e elucidaremos questões.
Acreditamos que este vai ser um espaço de interesse e debate para todo o tipo de leitores. Sob o arbítrio do Conselho Redactorial da **RPDI**, publicaremos as respostas às questões que nos forem apresentadas pelos nossos leitores, independentemente de serem ou não assinantes da Revista.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI)** aceita para publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão, Casos Clínicos, Normas de Actuação Clínica e Cartas ao Director, que se relacionem com o vasto campo da patologia infecciosa, dentro dos seus múltiplos aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, profilácticos e de saúde pública, e abrangendo os domínios da bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia, imunopatologia, farmacologia, etc.
Os artigos submetidos para publicação deverão ser preparados de acordo com os Requisitos Uniformes para Apresentação de Manuscritos a Revistas Biomédicas elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316), que se resume mais adiante.
Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da **Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC)**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.
Os artigos, escritos em português ou em inglês, devem ser dirigidos ao Editor e enviados, obrigatoriamente, em suporte informático, para o endereço de correio electrónico da RPDI (spdimc@gmail.com), sempre acompanhados da *checklist* (ver página seguinte) devidamente preenchida e dos documentos anexos ali exigidos que, depois de assinados, podem ser enviados por correio ou Fax.
O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o autor proceder à sua digitalização em resolução suficiente para permitir a publicação.

Modificações e Revisões

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.
As provas tipográficas serão enviadas ao autor responsável pelo envio da correspondência, contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista. No entanto, a Direcção da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas solicita aos autores que o prazo para a correcção das provas tipográficas não ultrapasse os cinco dias úteis.
O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

Artigos Originais

Os Artigos Originais devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título; 2. Resumo; 3. Introdução; 4. Material e Métodos; 5. Resultados; 6. Discussão; 7. Bibliografia; 8. Legendas; 9. Figuras; 10. Quadros. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências, figuras, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

1. Página do Título

1. Título – Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres. Deve ser escrito em português e inglês.
2. Autores – A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado. Apenas devem figurar como autores todos aqueles que tiveram um envolvimento directo na preparação e execução do trabalho.
3. Patrocínios – Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.
4. Correspondência – Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

2. Resumo

Os resumos são redigidos em português e inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras.
Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviaturas, referências ou notas de rodapé. O resumo deve ser completado com a enumeração de três palavra-chave que serão utilizadas para a indexação do artigo.

3. Texto

Não deve ultrapassar as 12 páginas. Deve incluir referência à aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais acompanhadas do nome e cidade do fabricante, feitas em rodapé. As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

4. Bibliografia

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto. As referências devem seguir as recomendações da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316) também disponíveis no seguinte endereço electrónico: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

5. Legendas

Devem ser escritas a dois espaços e numeradas em sequência.
As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

6. Figuras e Fotografias

As figuras devem ser numeradas sequencialmente, com numeração árabe correspondente à da respectiva legenda, por ordem de introdução no texto. Todas as fotografias deverão ser digitalizadas em alta resolução e numeradas como as figuras.

7. Quadros e Gráficos

Devem ser escritos a dois espaços em folhas separadas e numerados com numeração romana, segundo a sequência da citação no texto. O título surge na parte superior e na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

RPDI Revista Portuguesa
de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa
de Doenças Infecciosas
e Microbiologia Clínica

Checklist destinada aos Autores

Título do manuscrito:

Nome do primeiro Autor:

- ☐ O manuscrito não foi, nem vai ser, enviado para publicação em qualquer outra revista médica.
- ☐ O Autor que consta no endereço postal será o responsável pela realização das eventuais correcções que venham a ser propostas pelos revisores do artigo e aceites pelos Autores e, também, pela revisão das provas, que deve estar concluída até 5 dias úteis após a notificação.
- ☐ O suporte financeiro, assim como as organizações envolvidas, foram declarados no manuscrito.
- ☐ Os Autores declararam, em documento anexo a esta *checklist*, todos os conflitos de interesses que possam envolver este manuscrito.
- ☐ Sempre que esteja em causa um projecto de investigação, a aprovação da comissão de ética foi referida no texto do manuscrito.
- ☐ Autorização por escrito, assinada por todos os Autores, cedendo à *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* a propriedade dos artigos (enviar como documento anexo a esta *checklist*).
- ☐ As referências bibliográficas seguem a norma internacional e foi confirmada a sua correcção — informações no site http://www.icmje.org/index.html.

Nota: para informações complementares sobre as normas de publicação, consulte a página correspondente que figura em cada número da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* ou o site da SPDIMC- http://spdimc.org/.

Confirmo que todos os pontos desta checklist *foram por mim devidamente confirmados e aceito a responsabilidade pela correcção de todas as informações prestadas.*

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: ☐☐☐☐ / ☐☐ / ☐☐

(Este documento pode ser fotocopiado)