

# MENINGITE BACTERIANA

## Uma Etiologia Pouco Frequente

Silvia BACALHAU, Maria Manuel ZARCOS, Teresa REZENDE

### RESUMO

**Introdução:** A meningite é uma manifestação rara de doença invasiva a *Streptococcus pyogenes*.  
**Relato de caso:** Menina com quatro anos, previamente saudável, que inicia quadro de febre elevada, associada a otorreia à direita, prostração e vômitos. À entrada, apresentava-se hemodinamicamente estável mas prostrada, com rigidez da nuca e otorreia à direita. As colheitas sanguíneas revelaram leucocitose com neutrofilia, trombocitose e proteína C reactiva elevada. O exame do líquido céfalo-raquidiano (LCR) foi compatível com meningite bacteriana, tendo iniciado terapêutica com ceftriaxone. Após o isolamento de *Streptococcus pyogenes* no LCR, foi associada a clindamicina. Completou 15 dias de antibioterapia e teve alta clinicamente bem. Não foram identificadas sequelas, nomeadamente neurológicas ou auditivas.  
**Conclusões:** Embora a incidência de meningite a *Streptococcus pyogenes* seja muito baixa, a doença invasiva por este agente tem aumentado. Não obstante a excelente evolução deste caso, um desfecho fatal e sequelas neurológicas podem surgir mesmo em crianças saudáveis.

### SUMMARY

#### BACTERIAL MENINGITIS

**Background:** Meningitis is an uncommon clinical manifestation of invasive infection by *Streptococcus pyogenes*.

**Case Report:** A four years-old female child, previously healthy, started a history of high fever, associated to right otorrhea, prostration and vomiting. On admission she was haemodynamically stable but prostrated, with stiff neck and right otorrhea. Laboratory evaluation showed leukocytosis with neutrophilia, thrombocytosis and high C-reactive protein. The cerebrospinal fluid (CSF) examination suggested bacterial meningitis and treatment with ceftriaxone was started. After *Streptococcus pyogenes* grew in the CSF, clindamycin was added. She completed 15 days of antibiotics and was discharged clinically recovered. No neurological or hearing sequelae were observed.

**Conclusions:** Although the incidence of group A streptococcal meningitis seems to be low, invasive infection by this agent is raising. Despite the excellent evolution of this case, a fatal outcome or neurological sequelae can arise, even in healthy children.

S.B., M.M.Z., T.R.: Serviço de  
Pediatria. Hospital Santo André.  
Leiria. Portugal.

## INTRODUÇÃO

O *Streptococcus pyogenes* é um dos patógenos humanos mais comuns na criança sendo responsável por um grande leque de doenças. A maioria das infecções provocadas por este agente são de curta duração e relativamente benignas, como as infecções da pele e as amigdalites, no entanto, infecções invasivas e ameaçadoras da vida podem ocorrer, com um aumento destas manifestações nos últimos anos.

As taxas de incidência de doença invasiva a *Streptococcus pyogenes* publicadas nos Estados Unidos da América (EUA) variam entre 1,5 a sete casos por 100 000 pessoas por ano<sup>1-3</sup> e a mortalidade em idades pediátricas varia entre cinco a 10%.<sup>4</sup>

A doença invasiva severa por *Streptococcus pyogenes* inclui três síndromes clínicas, nos quais há isolamento deste agente em local habitualmente estéril<sup>5,6</sup>:

1. Síndrome de choque tóxico estreptocócico: caracterizado por choque e falência multiorgânica que surge precocemente no curso da infecção.
2. Fasceíte necrotizante: causada por invasão bacteriana do tecido celular subcutâneo, com disseminação através dos planos superficiais e profundos da fáscia, resultando em necrose extensa do tecido celular subcutâneo e pele.
3. Infecção sistémica ou focal: inclui a bacteriemia sem foco identificado, meningite, pneumonia, peritonite, osteomielite, artrite séptica, miosite, infecção de ferida cirúrgica e sépsis pós-parto.

A meningite é uma manifestação rara de doença invasiva a *Streptococcus pyogenes*, com poucos casos descritos na literatura, sendo este agente responsável por apenas 0,2 a um por cento de todas as meningites bacterianas.<sup>7</sup>

A porta de entrada é desconhecida em cerca de 25% dos casos, no entanto, a grande maioria surge na sequência de uma infecção dos tecidos moles ou pele e raramente após uma amigdalite aguda.<sup>5,6</sup>

A varicela é um factor de risco importante para a doença invasiva severa por *Streptococcus pyogenes* em crianças previamente saudáveis. Outros factores de risco incluem a diabetes mellitus, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), o uso de drogas endovenosas e a doença cardíaca ou pulmonar crónica.

(8)

## CASO CLÍNICO

Criança do sexo feminino, com quatro anos de idade, que cinco dias antes do internamento, surge com febre elevada e difícil de ceder ao antipirético, à qual se

associou no terceiro dia de doença otorreia à direita. Na véspera do internamento, surgem vômitos esporádicos associados a prostração e recusa alimentar, tendo sido medicada em ambulatório com amoxicilina com ácido clavulânico.

Tratava-se de uma criança com antecedentes de otites média aguda ocasionais. Apresentava o programa nacional de vacinação de 2006 actualizado para a idade, tendo também três doses de vacina anti-pneumocócica heptavalente administradas aos três, seis e nove meses. Frequentava infantário e os antecedentes familiares não eram relevantes.

À entrada na urgência pediátrica, apresentava-se febril, com temperatura timpânica de 38°C e prostrada. Encontrava-se hemodinamicamente estável, com tensão arterial de 92/46 mmHg, frequência cardíaca de 112 bpm e saturação de oxigénio de 98%. Foi objectivada rigidez da nuca, embora sem outros sinais meníngeos. A otoscopia à direita revelou secreções purulentas no canal auditivo externo, não permitindo a visualização do tímpano homolateral. O restante exame físico não mostrou qualquer outra alteração.

Perante este quadro, foi colocada a hipótese diagnóstica de meningite, pelo que foi realizada avaliação analítica cujos resultados foram os seguintes: leucócitos-22 400/mL, neutrófilos-19 900/mL (88,8%), linfócitos-1600/mL (7,3%), hemoglobina-10,1g/dL, plaquetas-624 700/mL, glicose-97mg/dL, PCR-56,6mg/L, ureia-3mmol/L, creatinina-35mmol/l, sódio-135 mmol/L, potássio-4,4 mmol/L.

O exame do líquido céfalo-raquidiano (LCR) mostrou um aspecto turvo, com células incontáveis com predomínio de polimorfonucleares, cloretos-130 mmol/L, glicose-31 mg/dL, proteínas-1312,8mg/L e antigénios capsulares negativos. Confirmada a hipótese de meningite bacteriana, iniciou terapêutica com ceftriaxone na dose de 100 mg/kg/dia ao qual se associou clindamicina 30 mg/kg/dia no terceiro dia de internamento após ter sido isolado no exame cultural do LCR *Streptococcus pyogenes*. A hemocultura foi negativa.

Realizou tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) no décimo primeiro dia de internamento que não mostrou qualquer alteração.

Manteve-se sempre hemodinamicamente estável, com densidade urinária normal, com resolução da otorreia no quinto dia internamento e ficando apirética no oitavo dia. Manteve a antibioterapia endovenosa durante 15 dias, tendo tido alta clinicamente bem.

No seguimento posterior em consulta de Pediatria, apresentou sempre um desenvolvimento psico-motor adequado à idade, sem sequelas neurológicas. Foi seguida em consulta de Otorrinolaringologia onde fez audiometria e timpanograma sem alterações.

## DISCUSSÃO

Este caso de meningite bacteriana a um agente patogénico pouco frequente colocou-nos alguns dilemas quanto à orientação: qual a terapêutica adequada, a necessidade ou não de rastreio e/ou profilaxia dos contactos.

Um estudo realizado no Canadá entre 1992 e 2005, envolvendo 1360 contactos próximos de doentes com infecção invasiva a *Streptococcus pyogenes*, identificou quatro casos secundários de doença severa causada por este agente. Todos estes casos ocorreram em adultos com contacto próximo dos casos índice, não tendo sido registadas mortes.<sup>9</sup> Outro estudo realizado nos EUA entre 1997 e 1999, identificou entre 1514 contactos próximos um caso confirmado de doença invasiva e um caso provável (ou seja, um síndrome compatível com uma infecção invasiva, mas com cultura negativa). Ambos eram adultos com contacto próximo do caso índice e nenhum faleceu. De facto, os familiares dos doentes com esta patologia, incluindo o síndrome do choque tóxico estreptocócico estão expostos a um risco maior de infecção severa causada por este agente, comparando com a população geral, podendo surgir doença nos contactos desde algumas horas até três semanas após o início de doença no caso índice. No entanto, de acordo com os *Centers for Disease Control and Prevention*<sup>10</sup>, o risco não é suficientemente elevado para justificar a pesquisa sistemática de *Streptococcus pyogenes* ou a quimioprofilaxia de todos os contactos do núcleo familiar de pessoas com infecção severa provocada por este agente. Dado o risco acrescido desta patologia, deve ser considerada a quimioprofilaxia particularizada a indivíduos da família que pertencem a populações de risco, nomeadamente os grupos com VIH, varicela ou diabetes mellitus. Não está recomendada a quimioprofilaxia em escolas nem em infantários perante a raridade dos casos subsequentes e do baixo risco destas infecções invasivas em crianças. Em estudos sobre erradicação desta bactéria das vias aéreas superiores, a clindamicina oral e a associação de penicilina G-benzatínica intramuscular com rifampicina oral foram os mais eficazes e poderiam constituir o regime para quimioprofilaxia. A azitromicina oral também foi usada com sucesso na erradicação do *Streptococcus pyogenes* da via aérea superior e é uma alternativa razoável. No entanto, nenhum destes regimes foi avaliado como profilaxia contra este tipo de infecção, pelo que a sua eficácia com este objectivo ainda é desconhecida.<sup>10</sup>

A Academia Americana de Pediatria<sup>8</sup> recomenda como antibiótico de primeira escolha a penicilina G endovenosa na dose de 200 000 a 400 000 U/Kg/dia, dividida em quatro a seis tomas diárias. Embora não haja registo de resistência do *Streptococcus pyogenes* à penicilina, a eficácia deste antibiótico é baixa, devido

à taxa lenta de replicação deste microrganismo, com consequente diminuição das proteínas de ligação à penicilina.

Muitos autores recomendam a associação da clindamicina endovenosa na dose 25 a 40 mg/Kg/dia, dividida em três a quatro tomas diárias. A clindamicina parece ter uma acção mais prolongada contra as bactérias comparado com a penicilina e inibe a proteína M e exotoxinas do *Streptococcus pyogenes* e não depende das proteínas de ligação à penicilina. No entanto, não há estudos clinicamente controlados que demonstrem que a associação da clindamicina melhore o prognóstico dos doentes com doença invasiva comparado com a terapêutica isolada com penicilina. Uma pequena porção de estirpes é resistente à clindamicina, pelo que esta não deverá ser usada de forma isolada no tratamento da doença invasiva severa até que seja determinada a susceptibilidade do agente a este antibiótico. A duração de tratamento antibiótico preconizada é de duas a seis semanas.

Vários autores relatam o uso de imunoglobulina endovenosa em doentes com doença invasiva grave a *Streptococcus pyogenes*, devendo estar reservado o seu uso a doentes que não respondem a outras medidas terapêuticas.<sup>6,7</sup>

No caso clínico apresentado, apesar de não ter sido pesquisada a sensibilidade ao ceftriaxone, e dado a melhoria clínica, optou-se por não substituir este antibiótico por penicilina, e associar a clindamicina como proposto nas recomendações da literatura.

A maioria dos casos de meningite a este agente tem bom prognóstico, no entanto, estão descritos quadros esporádicos com curso fulminante e sequelas neurológicas, mesmo em crianças saudáveis.<sup>11</sup> Neste caso clínico, realizou-se uma TC-CE com o objectivo de excluir complicações neurológicas supurativas.

Este caso ocorreu numa criança saudável, sem antecedentes patológicos nem em contexto de varicela. É possível que a estirpe de *Streptococcus pyogenes* em causa fosse de elevada virulência. No entanto, apesar da estirpe ter sido enviada para o Instituto de Tecnologia Química e Biológica da Universidade Nova de Lisboa para estudo, não foi possível chegar a conclusão quanto à sua virulência.

De referir que nesta criança houve uma infecção supurativa do ouvido no início do quadro clínico, estando descrito na literatura que na maioria dos casos de meningite a *Streptococcus pyogenes* há um foco distante de infecção, sendo o ouvido médio o mais comum. O mecanismo fisiopatológico de invasão deste microrganismo da mucosa do aparelho respiratório superior para o sistema nervoso central não está esclarecido, mas pensa-se que pode ocorrer por disseminação directa para o LCR ou por disseminação hematogénea.<sup>12</sup>

Numa altura em que se verifica um aumento da incidência da doença invasiva por *Streptococcus pyogenes*,

alerta-se para a possibilidade desta bactéria como agente etiológico de meningite, mesmo em crianças saudáveis, sem foco evidente de infecção, e com a possibilidade de ocorrer um curso fulminante, assim como sequelas neurológicas.

**Conflito de interesses:**

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

**Fontes de financiamento:**

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF, Breiman RF, MacNeill EM, Engler SJ. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome: a retrospective population-based study. *JAMA*. 1993; 269: 384-389.
2. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med* 1996; 335: 547-554.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Group A beta-hemolytic streptococcal bacteremia: Colorado, 1989. *MMWR* 1990; 39: 3-6.
4. Davies HD, Matlow A, Scriver SR, et al. Apparent lower rates of streptococcal toxic shock syndrome and lower mortality in children with invasive group A streptococcal infections compared with adults. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13: 49-56.
5. Gerber MA. *Streptococcus pyogenes* (Group A Streptococcus). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Churchill Livingstone, 3d Edition, January 2008: 700-705.
6. American Academy of Pediatrics [Estreptococos del grupo A, infecciones]. In: Pickering LK (ed.). *Red Book (Libro Rojo). Memoria del Comité de Enfermedades Infecciosas para 2003*. 26a ed. México: Intersistemas, 2004: 326-337.
7. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Group A streptococcal meningitis in adults: report of 41 cases and a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34: e32-6.
8. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Severe Invasive Group A Streptococcal Infections: A Subject Review. *Pediatrics* 1998; 101: 136-140.
9. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 547-54.
10. Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case patients and among postpartum and postsurgical patients: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 950-959.
11. Moses AE, Beerli M, Engelhard D. Group A Streptococcal Meningitis: Report of Two Cases. *J Infect* 1998; 36: 116-118.
12. Golmarvi S, Devue K, Hachimi-Idrissi S. A Case of Group A Streptococcal Meningitis Following Acute Otitis Media. *Eur J Emerg Med* 2006; 13(5): 299-301.