

Meningite a *Haemophilus influenzae* Serotipo A e por Adenovírus: Caso Raro de Coinfeção em Lactente de Seis Meses

Meningitis Due to *Haemophilus influenzae* Serotype A and Adenovirus: A Rare Case of Co-Infection in a Six-Month-Old Infant

Inês MAZEDA¹, Joana VENTURA LOURENÇO², David NASCIMENTO MOREIRA³, Gracinda OLIVEIRA¹, Isabel MENDES¹
Acta Med Port 2025 Jan;38(1):49-51 • <https://doi.org/10.20344/amp.21725>

RESUMO

O *Haemophilus influenzae* serotipo A é uma causa rara de meningite e doença invasiva em idade pediátrica. Um lactente de seis meses deu entrada no serviço de urgência por quadro de febre, tosse e rinorreia. À admissão, encontrava-se vigil e hemodinamicamente estável, tendo ficado progressivamente letárgico e com abaulamento da fontanela. As análises sanguíneas mostraram contagem leucocitária normal e proteína C reativa elevada. A citologia e bioquímica do líquido céfalo-raquidiano foram compatíveis com meningite bacteriana, tendo iniciado terapêutica com ceftriaxone. A hemocultura e exame cultural do líquido céfalo-raquidiano foram positivos para *Haemophilus influenzae*. A serotipagem da estirpe identificou um *Haemophilus influenzae* serotipo A. As pesquisas de vírus no líquido céfalo-raquidiano e no aspirado nasofaríngeo foram positivas para adenovírus. Teve alta após 10 dias de antibiótico e recuperação clínica completa. Embora os casos de meningite por *Haemophilus influenzae* serotipo A sejam raros, a doença invasiva por serotipos não-B e não capsulados tem aumentado, reforçando a necessidade de monitorização e vigilância epidemiológica.

Palavras-chave: Haemophilus influenzae; Infecções por Adenoviridae; Infecções por Haemophilus; Lactente; Meningite Bacteriana

ABSTRACT

Haemophilus influenzae serotype A is a rare cause of meningitis and invasive disease in pediatric patients. A six-month-old infant presented to the emergency room with fever, cough and nasal drip. On admission, the infant was alert and hemodynamically stable but progressively became more lethargic with bulging of the fontanelle. The blood tests revealed a normal leukocyte count and elevated C-reactive protein. Cytology and biochemistry of the cerebrospinal fluid were consistent with bacterial meningitis and treatment with ceftriaxone was initiated. Both blood and cerebrospinal fluid cultures were positive for *Haemophilus influenzae*. Serotyping of the strain identified *Haemophilus influenzae* serotype A. Viral detection in cerebrospinal fluid and nasopharyngeal aspirate tested positive for adenovirus. The infant completed 10 days of antibiotic therapy and was fully recovered upon discharge. Although cases of *Haemophilus influenzae* serotype a meningitis are rare, invasive disease caused by non-B serotypes as well as non-encapsulated isolates have been increasing, emphasizing the need for monitoring and continuous epidemiological surveillance.

Keywords: Adenoviridae Infections; Haemophilus Infections; Haemophilus influenzae; Infant; Meningitis, Bacterial

INTRODUÇÃO

O *Haemophilus influenzae* (Hi) é um agente frequentemente isolado na nasofaringe de crianças e adultos saudáveis.¹ É também um importante agente patogénico responsável por infeções invasivas como meningite, septicémia, artrite séptica, pneumonia e infeções não invasivas do trato respiratório, essencialmente em idade pediátrica.^{2,3}

Na presença de um polissacarídeo capsular, as estirpes de *H. influenzae* são classificadas como capsuladas e divididas em seis serotipos (A - F), ou não capsuladas (HiNC) na sua ausência.⁴

Após a introdução da vacina contra o *Haemophilus influenzae* serotipo B (Hib) no Programa Nacional de Vacinação (PNV), à semelhança do que sucedeu noutros países, as estirpes HiNC tornaram-se as principais responsáveis pela doença invasiva por Hi.⁵

Em Portugal, os estudos epidemiológicos sugerem uma emergência de serotipos não-B, à semelhança do que tem acontecido a nível mundial.⁶⁻⁸ Apesar do número reduzido de casos, a emergência da doença invasiva pelo serotipo A

tem gerado preocupação, já que todos os casos relatados ocorreram em crianças até aos dois anos, a maioria isolados a partir de 2016.⁶

CASO CLÍNICO

Um lactente de seis meses, do sexo masculino, foi observado no serviço de urgência por febre (temperatura máxima 40°C cada 6 horas), rinorreia, tosse e recusa alimentar com três dias de evolução.

A gestação foi de termo, vigiada e decorreu sem intercorrências. No período neonatal foi internado por pneumonia congénita complicada com pneumotórax e recuperou com drenagem, antibioterapia e ventilação mecânica invasiva. Tinha imunizações atualizadas de acordo com o PNV e a incluir três doses da vacina Hib, duas doses da vacina MenB, duas doses de vacina MenACWY e duas doses da vacina contra o rotavírus. Frequentava infantário e os antecedentes familiares não eram relevantes.

À admissão, apresentava-se febril, com temperatura

1. Serviço de Pediatria e Neonatologia. Unidade Local de Saúde da Póvoa de Varzim. Vila do Conde. Póvoa de Varzim. Portugal.

2. Serviço de Pediatria. Unidade Local de Saúde de São João. Porto. Portugal.

3. Unidade de Saúde Pública. Agrupamento de Centros de Saúde Cávado III - Barcelos/Esposende. Braga. Portugal.

✉ Autor correspondente: Inês Mazeda. ines.mazeda@gmail.com

Recebido/Received: 25/04/2024 - Aceite/Accepted: 09/08/2024 - Publicado/Published: 02/01/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025



timpânica de 40°C, hemodinamicamente estável, corado e hidratado, com fontanela anterior normotensa e normopulsátil. Foi constatada ligeira hiperemia da orofaringe, sem outras particularidades no exame físico.

Durante a permanência no serviço de urgência ficou prostrado e sonolento, com abaulamento da fontanela anterior.

Por suspeita de meningite, realizou-se punção lombar. O líquido cefalorraquidiano (LCR) era claro, com contagem total de 3509 células/mm³ (0 - 5 células/mm³), com predomínio de polimorfonucleares, glicose 8 mg/dL (> 50% da glicemia), glicemia 93 mg/dL, proteínas 198 mg/dL (< 60 mg/dL), e pesquisa de antígeno capsular de *Streptococcus pneumoniae* por ensaio imunocromatográfico. As análises sanguíneas mostraram: hemoglobina 10 g/dL, leucócitos 6730/mL, neutrófilos 3870/mL, linfócitos 2790/mL, plaquetas 499 000/mL, proteína C reativa (PCR) 127 mg/L.

Iniciou terapêutica com ceftriaxone via endovenosa em dose meníngea (100 mg/kg/dia) que completou durante 10 dias. A antibioticoterapia foi precedida de dexametasona, que manteve durante dois dias. Efetuou-se a quimioprofilaxia dos contactos com rifampicina e informou-se o delegado de saúde local.

No exame cultural do LCR e sangue foi isolado *H. influenzae*, tendo sido notificado o Sistema de Informação Nacional de Vigilância Epidemiológica. A serotipagem da estirpe por PCR identificou um *H. influenzae* capsulado serotipo A. A determinação do teste de sensibilidade aos antimicrobianos por Etest evidenciou uma estirpe multissensível, nomeadamente às cefalosporinas de terceira geração. Verificou-se que a quimioprofilaxia instituída foi adequada. A pesquisa de vírus no LCR por PCR e no aspirado nasofaríngeo por imunofluorescência foram ambas positivas para adenovirus.

A evolução clínica foi favorável, com apirexia a partir do quarto dia de terapêutica.

No seguimento em consulta de pediatria, o doente apresentou sempre um desenvolvimento psico-motor adequado à idade. Foi seguido em consulta de otorrinolaringologia e imunodeficiências, que não reportaram alterações.

DISCUSSÃO

Este caso raro de meningite e sépsis por *Haemophilus influenzae* serotipo A num lactente imunizado para Hib reforça a preocupação da comunidade médica e científica pela emergência de serotipos não-B. Inclusivamente, vai ao encontro daqueles que são os mais recentes dados epidemiológicos de doença invasiva por Hi em Portugal e alguns países do mundo.⁵⁻⁸

Desde 1989 que o Laboratório Nacional de Referência a *Haemophilus influenzae* do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge coleta *H. influenzae* de vários pro-

dutores de doentes de todas as idades, com particular dedicação à infeção invasiva, de declaração obrigatória. As publicações relativas a esta vigilância, que englobam os anos de 1989 a 2018, concluem que a implementação da vacina contra o Hib no PNV resultou numa redução significativa dos casos de doença invasiva por este serotipo, com um aumento concomitante das estirpes não capsuladas e serotipos não-B.⁶

A mais recente atualização sobre a epidemiologia molecular da doença invasiva por Hi em Portugal, referente ao período de 2011 a 2018, destaca uma diminuição da prevalência do serotipo F, um aumento de casos pelo serotipo A e a documentação do serotipo E pela primeira vez em 2012. Demonstram ainda uma preocupação específica com a doença invasiva pelo serotipo A, que se prende com a sua crescente prevalência desde 2016 e a afetação de crianças pequenas, até aos dois anos.⁶ O aumento da incidência de doença invasiva por serotipos não-B tem sido documentado pelo mundo,⁹ com uma possível associação a maior mortalidade, em particular pelo Hia e HiNC, em comparação com a doença por Hib.¹⁰

A doença invasiva por Hia manifesta-se habitualmente com meningite e septicemia em crianças com menos de dois anos, à semelhança do Hib,¹¹ assim como aconteceu neste lactente de seis meses, previamente vacinado contra Hib, com isolamento de Hia no LCR e sangue.

Os estudos de vigilância e monitorização da infeção por Hi são fundamentais para a caracterização das mudanças epidemiológicas e para conhecer o impacto clínico destes serotipos emergentes.

A meningite bacteriana e vírica concomitante é rara.¹² Apesar de a coinfeção bacteriana ser comum, em casos de infeção das vias respiratórias por adenovirus,^{13,14} não existem, que tenhamos conhecimento, relatos de meningite com isolamento destes dois agentes em simultâneo no LCR. O quadro clínico inicial do lactente poderá ter sido iniciado pela infeção das vias aéreas superiores pelo adenovirus, uma infeção vírica que pode ter fragilizado o epitélio respiratório e, por sua vez, predisposto a infeção pelo Hia.¹²

É importante referir que a deteção de um vírus no LCR através dos atuais testes moleculares rápidos não deve afastar a possibilidade de uma infeção bacteriana concomitante com a eventual necessidade de antibioterapia empírica até resultado da análise do LCR.

Atualmente, o *Streptococcus pneumoniae* e a *Neisseria meningitidis* são os principais agentes causadores de meningite bacteriana em crianças saudáveis, seguidos do Hib. Antes da era vacinal, este último era a causa principal.¹⁵

O diagnóstico e tratamento atempados da meningite bacteriana em crianças depende de uma anamnese e exame físico detalhados, aliados aos resultados das análises sanguíneas e bioquímica e exame citológico do LCR.

O tratamento passa pela terapêutica empírica inicial, habitualmente com uma cefalosporina de terceira geração e vancomicina. O regime terapêutico específico é depois ajustado conforme o agente bacteriano identificado e o perfil de suscetibilidade antibiótica. A terapêutica adjuvante com dexametasona administrada antes ou aquando da primeira dose de antibiótico é comumente recomendada com base em estudos que comprovaram melhores prognósticos neurológicos, particularmente na prevenção de perda auditiva em crianças com infeção por Hib. Estudos recentes sugerem que os corticoides não diminuem a mortalidade em crianças e, com o decréscimo da incidência de meningite por Hib, o seu uso tem vindo a ser questionado.¹⁵

No presente caso, o exame físico e a análise bioquímica e citológica do LCR eram concordantes com o diagnóstico de meningite bacteriana. A evolução clínica da infeção mista não diferiu da meningite bacteriana clássica.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

IM, GO: Conceção do estudo, aquisição e análise de dados, escrita e revisão crítica do manuscrito.

JVL: Aquisição e análise de dados, escrita do manuscrito.

DNM: Aquisição de dados, revisão crítica do manuscrito.

IM: Conceção do estudo, aquisição e análise de dados.

REFERÊNCIAS

1. Bajanca-Lavado MP, Cavaco L, Fernandes M, Touret T, Candeias C, Simões AS, et al. *Haemophilus influenzae* carriage among healthy children in Portugal, 2015-2019. *Microorganisms*. 2022;10:1964.
2. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374:903-11.
3. Ulanova M, Tsang RS. Invasive *haemophilus influenzae* disease: changing epidemiology and host-parasite interactions in the 21st century. *Infect Genet Evol*. 2009;9:594-605.
4. Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *haemophilus influenzae*. *J Exp Med*. 1931;53:471-92.
5. Butler DF, Myers AL. Changing epidemiology of *haemophilus influenzae* in children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32:119-28.
6. Heliodoro CI, Bettencourt CR, Bajanca-Lavado MP, Portuguese Group for the Study of *Haemophilus Influenzae* Invasive Infection. Molecular epidemiology of invasive *haemophilus influenzae* disease in Portugal: an update of the post-vaccine period, 2011–2018. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:1471-80.
7. Campos J, Hernando M, Roman F, Perez-Vazquez M, Aracil B, Oteo J, et al. Analysis of invasive *haemophilus influenzae* infections after extensive vaccination against h. *influenzae* type b. *J Clin Microbiol*. 2004;42:524-9.
8. Ulanova M, Tsang SW. *Haemophilus influenzae* serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:70-82.
9. Tsang RS, Shuel M, Wylie J, Lefebvre B, Hoang L, Desai S, et al. The epidemiology of invasive *haemophilus influenzae* non-serotype b disease in Ontario, Canada from 2004 to 2013. *PLoS One*. 2016;11:805-13.
10. Ulanova M, Tsang RS. Invasive non-type b *haemophilus influenzae* disease: report of eight cases. *J Med Microbiol*. 2014;63:805-8.
11. Ribeiro GS, Reis JN, Cordeiro SM, Lima JB, Gouveia EL, Petersen M, et al. Prevention of *haemophilus influenzae* type b (hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after introduction of hib immunization in Brazil. *J Infect Dis*. 2003;187:109-16.
12. Angulo López I, González Escartín E, Aguirre Quiñonero A, Ots Ruiz E. Meningitis simultánea por neumococo y enterovirus en lactante. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:128-30.
13. Jung J, Seo E, Yoo RN, Sung H, Lee J. Clinical significance of viral-bacterial codetection among young children with respiratory tract infections: findings of RSV, influenza, adenoviral infections. *Medicine*. 2020;99:e18504.
14. Korppi M, Leinonen M, Mäkelä PH, Launiala K. Mixed infection is common in children with respiratory adenovirus infection. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:413-7.
15. Pick AM, Sweet DC, Begley KJ. A review of pediatric bacterial meningitis. *US Pharm*. 2016;41:41-5.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

SENTIMENTO DO DOENTE

Consentimento parental obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.