

MENINGITE BACTERIANA RECORRENTE

Andrea DIAS, Helena RIOS, Alexandre CORREIA, José Augusto COSTA,
Fernanda RODRIGUES

RESUMO

Introdução: A Meningite bacteriana recorrente (MBR) é uma entidade rara, cujo diagnóstico constitui um desafio. São várias as condições que predisõem para a recorrência dos episódios. O gérmen isolado pode ajudar na orientação diagnóstica. O presente estudo teve como objectivo caracterizar as MBR admitidas num hospital nível III.

Métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos das crianças com MBR, entre Janeiro de 1994 e Dezembro de 2007 (14 anos).

Resultados: Durante o período de estudo foram admitidas 107 crianças com meningite bacteriana (MB). Entre elas, 10 (9.3%) tiveram mais do que um episódio de MB. Cinco crianças (4.7%) apresentavam sistema de derivação ventrículo-peritoneal. Nos restantes cinco foram identificados 11 episódios de MB. *S. pneumoniae* foi o gérmen mais frequentemente identificado (4), seguido de *N. meningitis* (2). Três crianças apresentavam como factor predisponente a presença de fístula de LCR pós-traumática e em todas foi isolado *S. pneumoniae*. Apesar de extensa investigação anatómica e imunológica, não foi possível identificar patologia predisponente em duas crianças.

Conclusão: Identificou-se um número elevado de MBR quando comparado com as outras séries, o que poderá ser explicado pelo facto de se tratar de um hospital terciário. A causa mais frequentemente encontrada foi um defeito anatómico e o gérmen foi *S. pneumoniae*. Nos casos sem condição predisponente óbvia foi efectuada extensa investigação de defeitos anatómicos e imunológicos que não identificou patologia.

SUMMARY

RECURRENT BACTERIAL MENINGITIS

Background: Recurrent bacterial meningitis (RBM) is an unusual entity and usually poses a considerable diagnostic challenge. Different conditions can predispose for recurrence of episodes and the isolated pathogen can guide the diagnosis. The aim of this study was to characterize all RBM admitted to our tertiary paediatric hospital.

Methods: Retrospective analysis of the medical records of all children with RBM, between January 1994 and December 2007 (14 years).

Results: During this period, 107 children with bacterial meningitis (BM) were admitted. Among those, 10 (9.3%) had more than 1 episode of BM. Five (4.7%) had cerebrospinal fluid shunt. In the other 5 (4.3%), 11 episodes of BM were identified. *S. pneumoniae* was isolated in the majority of episodes (4) followed by *N. meningitis* (2). An anatomical defect, namely post-traumatic CSF leakage, was present in 3 children and *S. pneumoniae* was isolated in all. A predisposing condition has not yet been identified in 2 children and no anatomical defect or immunodeficiency was found despite full investigation.

Conclusions: It was identified a high proportion of RBM compared to other series, that could be explained by the fact of being a tertiary hospital. An anatomical defect was the most frequent cause and *S. pneumoniae* the most frequent bacteria. In cases without an obvious predisposing condition an exhaustive evaluation, including search for anatomical and immunological defects, was performed but no changes were identified.

A.D., H.R., F.R.: Unidade de Infecçiology. Hospital Pediátrico de Coimbra. Coimbra
A.C., J.A.C.: Serviço de Neurocirurgia. Centro Hospitalar de Coimbra. Coimbra

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

Meningite bacteriana recorrente (MBR) é definida como a ocorrência de dois ou mais episódios de meningite, separados por um período de tempo variável em que se verifica resolução completa dos sinais e sintomas e ausência de alterações laboratoriais^{1,2}. Constitui uma entidade rara, verificando-se no entanto uma incidência diversa de acordo com a patologia predisponente. Numa revisão de 463 crianças com Meningite Bacteriana (MB) aguda efectuada em 1999, foram identificadas seis com MBR, correspondente a uma incidência de 1,3%³. Na idade adulta, numa revisão de 445 doentes com meningite, efectuada entre os anos de 1962 e 1988, foi reportada uma incidência de MBR de 9%⁴.

O diagnóstico é estabelecido através de história clínica e exame objectivo detalhados, com particular atenção para a presença de patologia subjacente¹. Existem várias condições que predispoem a esta recorrência, nomeadamente defeitos anatómicos congénitos ou adquiridos que permitem uma comunicação entre o espaço subaracnóide e o exterior, tais como fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) congénita ou adquirida, na sequência de traumatismos da base do crânio; encefalocelo/meningocelo; mal-formações do ouvido; derivação ventrículo-peritoneal (DVP); foco infeccioso contíguo (mastoidite, abscesso cerebral) ou à distância (endocardite); e imunodeficiências congénitas ou adquiridas (defeitos do complemento, hiposplenias/asplenia, infecção VIH)^{1,5,6}.

Os agentes bacterianos mais frequentemente identificados são os responsáveis pela MB aguda da criança, nomeadamente *S. pneumoniae* (> 50%), *N. meningitidis* (10-20%) e *H. influenzae*. São isolados com alguma frequência outros germens como *S. aureus*, bacilos gram negativos e estreptococos da boca¹. A identificação de um agente bacteriano permite mais fácil orientação diagnóstica e terapêutica. A MBR por *S. pneumoniae* ou *H. influenzae* está geralmente associada a defeitos anatómicos congénitos ou adquiridos; enquanto que a MBR por *N. meningitidis* sugere défice de complemento.

É importante excluir outras causas de meningite que podem cursar com alterações do LCR compatíveis com MB, nomeadamente a que resulta da toma de alguns fármacos como cotrimoxazol, isoniazida e anti-inflamatórios não esteróides (ibuprofeno)⁷, e a Meningite de Mollaret, que constitui uma situação de meningite asséptica recorrente associada ao *Herpes Simplex Vírus* tipo 2, cuja fisiopatologia ainda permanece mal esclarecida^{1,5}.

O tratamento antibiótico do episódio agudo deve ser dirigido ao germem em causa, quando isolado, seguindo os princípios habituais de tratamento de uma MB aguda.

Quando presentes defeitos anatómicos ou défices imunitários, torna-se fundamental, para além do tratamento da doença aguda, a correcção anatómica ou o tratamento dirigido ao distúrbio imunológico em causa, prevenindo a recorrência dos episódios.

O presente trabalho teve como objectivo analisar os casos de MBR diagnosticados e/ou tratados no nosso hospital.

MATERIALE MÉTODOS

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos das crianças com o diagnóstico de MB (pesquisa informática por Código ICD9: 320.9), internadas no período de Janeiro de 1994 (ano em que teve início o processo de informatização clínica no hospital) a Dezembro de 2007 (14 anos), sendo analisadas as MBR. Trata-se de um hospital terciário que recebe crianças de toda a região centro do país.

O diagnóstico de MB foi estabelecido mediante clínica compatível e presença de um dos seguintes critérios laboratoriais: isolamento de germem e/ou detecção de antígenos bacterianos no LCR (aglutinação em látex, imunoelctroforese); ou pleocitose do LCR (> 5 células x 10⁶/L fora do período neonatal; > 25 células x 10⁶/L no período neonatal) associada a hiperproteinorráquia (proteínas > 45mg%) e/ou hipoglicorráquia (glicose no LCR < 2/3 do valor da glicemia simultânea); ou hemocultura positiva e pleocitose do LCR associada a hiperproteinorráquia e hipoglicorráquia.

Foi efectuada a análise das seguintes variáveis: sexo, idade, etiologia, antecedentes patológicos e identificação de patologia predisponente, isolamento de germem, tratamento e investigação efectuados. As crianças que tiveram MBR na sequência de colocação de sistema de DVP foram objecto de análise separada.

RESULTADOS

Nos últimos catorze anos foram diagnosticados e/ou tratados no nosso hospital 107 casos de MB. Neste período foram identificados 22 episódios de MB em 10 crianças que cumpriram os critérios de diagnóstico de MBR. Em cinco crianças esses episódios ocorreram após colocação de sistema de DVP.

Ocorreram 11 episódios de MB no grupo com sistema de DVP e 11 nas restantes cinco crianças. Neste último grupo (sem DVP), quatro tiveram dois episódios de MB e uma teve três episódios. O primeiro episódio de meningite ocorreu em duas crianças no primeiro ano de vida (dois e três meses) e em três crianças depois dos dois anos de idade (dois anos e nove meses, nove e 12 anos). Em três

Quadro 1 – Características clínicas, laboratoriais e imagiológicas das crianças com meningite bacteriana recorrente

Casos de MBR	Antecedentes	Episódios de Meningite					Investigação	Sequelas
		1º Episódio	Tratamento Cirúrgico	2º Episódio	Tratamento Cirúrgico	3º Episódio		
1. ♀ DN: 02-12-93	∅	3M S. <i>pneumoniae</i>		8M <i>Salmonella</i> B	DVP		Excluída ID TAC-CE	Hidrocefalia ADPM
2. ♂ DN: 16-03-93	TCE 2A 6M Pansinusite	2A 9M Gérmen NI	Encer. fístula LCR	6A S. <i>pneumoniae</i>			Excluída ID TAC-CE	Falecido
3. ♂ DN: 06-02-84	TCE 4A Rinorráquia Direita	12A 1M Gérmen NI		12A 3M S. <i>pneumoniae</i>	Encer. fístula LCR	14A 5M Gérmen NI	Encer. fístula LCR	TAC-CE
4. ♀ DN: 18-04-06	Ex-prematuro de 31 semanas Sépsis NN <i>S. aureus</i>	2M N. <i>meningitidis</i>		9M N. <i>meningitidis</i> B			Excluída ID TAC-CE	
5. ♂ DN: 27-09-97	TCE 8A Rinorráquia Direita	9A 4M S. <i>pneumoniae</i>		10A 3M Gérmen NI	Encer. fístula LCR		TAC-CE	

A: anos; M: meses; TCE: traumatismo cranioencefálico; NN: neonatal; ID: imunodeficiência; ADPM: atraso do desenvolvimento psicomotor; MPP: má progressão ponderal; SFA: sofrimento fetal agudo; NI: Não Identificado

casos, a história clínica detalhada permitiu evidenciar a ocorrência prévia de traumatismo cranioencefálico (TCE) e dados do exame objectivo faziam sugerir a presença de fístula de LCR, nomeadamente presença de pansinusite crónica (1) e rinorráquia (2). Nos casos em que houve isolamento de germen (3), *S. pneumoniae* foi o agente identificado. O primeiro episódio de meningite ocorreu nestas crianças entre dois meses a oito anos após o TCE. A realização de exames imagiológicos (TAC-CE) confirmou posteriormente a suspeita clínica. Procedeu-se nas três situações à correcção cirúrgica da fístula de LCR. Em duas crianças verificou-se a ocorrência de nova MB mesmo após esta correcção cirúrgica, tendo uma delas falecido no segundo episódio de MB.

Numa criança, com dois episódios de MB por *N. meningitidis*, não foi possível identificar condição subjacente facilitadora da recorrência, apesar de extensa investigação, que incluiu realização de TAC-CE e pesquisa de défice imunitário secundário (VIH 1 e 2 negativos) e primário (doseamento de imunoglobulinas e subclasses, factores do complemento 1-9, incluindo doseamento da properdina, quantificação das populações linfocitárias, estudo da capacidade oxidativa dos neutrófilos e teste de transformação linfoblástica).

Outra criança apresentou dois episódios de meningite por germens capsulados (*S. pneumoniae* e *Salmonella* do grupo B), não sendo identificado factor predisponente prévio anatómico (TAC-CE normal) ou imunitário (Imunoglobulinas e subclasses, factores do complemento nor-

mais e exclusão de asplenia). Por hidrocefalia persistente, foi colocado sistema de DVP. Manteve seguimento em Consulta de Desenvolvimento sobrevivendo atraso do desenvolvimento psicomotor.

Nas restantes três crianças o curso clínico foi favorável.

Em cinco crianças, a presença de sistema de DVP foi a situação predisponente implicada na recorrência dos episódios. Foram identificados nestas crianças 11 episódios de MB; um teve três episódios e três tiveram dois episódios de MB. Em duas destas crianças, o sistema de DVP foi colocado na sequência de hidrocefalia persistente no decurso do primeiro episódio de MB: numa destas constatou-se aumento progressivo do perímetro cefálico, sugerindo hidrocefalia por provável estenose do aqueduto; a outra tinha história de sofrimento fetal agudo, tendo o primeiro episódio de MB ocorrido ao sétimo dia de vida, ainda durante o internamento na Maternidade (gérmen não identificado). Em duas das três crianças com DVP prévia ao primeiro episódio de MB, este ocorreu precocemente (entre o primeiro e o quarto mês), e na terceira (criança com mielomeningocelo e colocação de DVP ao mês de idade) o primeiro episódio de meningite ocorreu aos 10 anos, tendo sido isolada *N. meningitidis* do grupo B. Algumas destas situações motivaram a revisão ou substituição do sistema de DVP. Os germens isolados foram *Enterococcus faecium* (2) e *Acinetobacter* spp (2); *Citrobacter freundii*, *Serratia marcerans*, *Salmonella* do grupo B, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* e *N. meningitidis* (um cada).

Nos quadros 1 e 2 apresentam-se as características

Quadro 2 – Características clínicas, laboratoriais e imagiológicas de das crianças com DVP com meningite bacteriana recorrente

Casos após DVP	Antecedentes	Episódios de Meningite					Sequelas
		1º Episódio	Tratamento Cirúrgico	2º Episódio	Tratamento Cirúrgico	3º Episódio	
1. ♂ DN: 15-09-93	Ex-prematuro de 28 semanas HIV Hidrocefalia (DVP)	4M S. <i>epidermidis</i> <i>Candida albicans</i>	Substituição de DVP	8M Gérmes não identificados			ADPM MPP
2. ♂ DN: 31-12-93	Estenose do Aqueduto Hidrocefalia	1M 3S Gérmes não identificados	Colocação de DVP	3M <i>Serratia marcerans</i>	Substituição de DVP		
3. ♂ DN: 03-04-96	Ex-prematuro de 28 semanas HIV Hidrocefalia (DVP)	1M 3S <i>Acyneto-bacter lwoffi</i>	Colocação de DVP	6M Gérmes não identificados		7M <i>Citrobacter freundii</i>	Substituição de DVP
4. ♀ DN: 04/02/94	Mielomeningo-celo com saco roto Chiari II Hidrocefalia (DVP)	10A 3M <i>N. meningitidis</i> B		10A 6M <i>E. coli</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	Substituição de DVP		Epilepsia
5. ♀ DN: 08-03-05	SFA	7D Gérmes não identificados	Hidrocefalia Colocação de DVP	2M <i>Enterococcus faecium</i>			Epilepsia

A: anos; M: meses; TCE: traumatismo cranioencefálico; NN: neonatal; ID: imunodeficiência; ADPM: atraso do desenvolvimento psicomotor; MPP: má progressão ponderal; SFA: sofrimento fetal agudo

clínicas, microbiológicas, anatómicas e imunológicas das crianças com MBR, nos casos com e sem DVP.

DISCUSSÃO

A MBR constitui uma situação rara na criança, sendo possível identificar frequentemente uma patologia subjacente predisponente^{1,2}. É importante distinguir recorrência, dos casos em que não se verifica completa resolução clínica e laboratorial entre os episódios de meningite, estando nestes casos frequentemente implicados germes intracelulares como *Salmonella* spp⁸.

Globalmente 10 crianças (9.3%), das 107 com MB nos últimos 14 anos, tiveram mais do que um episódio de MB. Em cinco, estes ocorreram na sequência de colocação de um Sistema de DVP, situação esta excluída da maioria das casuísticas referentes a MBR^{2,3}, pelo que foram analisados separadamente. Para os restantes casos obtivemos então uma incidência de MBR de 4.7% (5/107). Esta incidência foi superior à descrita na literatura³, em relação provável com o facto de se tratar de um hospital de nível III e, como tal, de

referência para crianças com patologia prévia que facilita a ocorrência de MB.

Na maioria das situações de MBR, o gérmes isolado serve como linha orientadora da investigação, uma vez que existe forte associação com a patologia subjacente². Três crianças apresentaram MBR devido à presença de fístula de LCR na sequência de TCE. Tal como na maioria dos estudos², *S. pneumoniae* foi o agente isolado nestas situações. Nas crianças, a dura-máter encontra-se mais aderente à base do crânio do que no adulto, o que justifica a maior frequência de fístula de LCR após TCE¹. Estas zonas de deiscência funcionam como porta de entrada para as bactérias que normalmente colonizam a nasofaringe, permitindo a recorrência de infecções do Sistema Nervoso Central. Torna-se fundamental manter um elevado índice de suspeição e elaborar uma história clínica detalhada, dado o grande intervalo de tempo que pode mediar entre a ocorrência do TCE e o primeiro episódio de meningite^{1,2,8}. Uma das crianças do nosso estudo teve o primeiro episódio de meningite oito anos após TCE. A identificação e correção cirúrgica destes defeitos anatómicos permitem

diminuir a probabilidade da recorrência dos episódios. No entanto, subsistem por vezes defeitos mínimos, não detectáveis através dos exames de imagem menos sensíveis. Actualmente, o avanço das técnicas imagiológicas, nomeadamente com o recurso a isótopos radioactivos, uso de produtos de contraste como a fluoresceína, e marcadores como a β_2 -transferrina, tem tornado possível a detecção de defeitos mínimos e sua posterior correcção^{6, 8-10}.

Os défices imunológicos, também causa frequente de recorrência de MB, não foram identificados em nenhuma das crianças do nosso estudo, apesar de extensa investigação. Numa revisão de 363 casos de MR descritos em 144 publicações, os defeitos anatómicos foram a principal patologia subjacente descrita (59% dos casos), seguidos das imunodeficiências (36%)⁶. Podem estar implicadas imunodeficiências adquiridas como a asplenia e a infecção VIH, bem como défices imunitários congénitos, nomeadamente hipogamaglobulinémia e defeitos do complemento⁸. Défices dos últimos componentes do complemento, alguns deles de grande prevalência na população europeia, como o défice de properdina e manose-lectina, estão muitas vezes subjacentes à recorrência de MB por *N. meningitidis*^{11,12}. Apesar de raras, estas situações impõem um desafio em termos de diagnóstico. Alguns factores, tais como história pessoal e familiar, bem como exame físico detalhado, constituem frequentemente a chave para perceber a causa da recorrência.

Apesar de os germens mais frequentemente identificados nos portadores de sistema de DVP serem o *Staphylococcus* e os germens entéricos¹³, entre nós foi isolada *N. meningitidis* no primeiro episódio de MB numa criança com sistema de DVP, não tendo sido contudo identificada outra patologia ou defeito predisponente.

A história clínica, exame objectivo e germen isolado, bem como a subsequente investigação de defeitos anatómicos e/ou imunológicos são fundamentais para prevenir as recorrências e melhorar o prognóstico.

CONCLUSÃO

Identificou-se um número elevado de MBR quando comparado com outras séries, o que poderá ser explicado pelo facto de se tratar de um hospital terciário. O germen mais frequentemente encontrado foi o *S. Pneumoniae*, isolado em casos com presença de fístula de LCR após TCE, que num dos casos ocorreu vários anos antes. A elaboração de uma história clínica detalhada torna-se fundamental. Nos casos sem condição predisponente óbvia foi efectuada extensa investigação de defeitos anatómicos e imunológicos que não identificou patologia.

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.

BIBLIOGRAFIA

1. YOGEV R: Recurrent Meningitis. In Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease, Churchill Livingstone, Elsevier 2008;279-284
2. LIEB G, KRAUSS J, COLLMANN H, SCHROD L, SÖRENSEN N: Recurrent Bacterial Meningitis. Eur J Pediatr 1996;155:26-30
3. DRUMMOND DS, JONG AL, GIANNONI C, SULEK M, FRIEDMAN EM: Recurrent Meningitis in the Pediatric Patient: the Otolaryngologist's role. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1999;48:199-208
4. DURAND ML, CALDERWOOD SB, WEBER DJ et al: Acute bacterial meningitis in adults, a review of 493 episodes. N Engl J Med 1993;328:21-8
5. TEBRUEGGE M, CURTIS N: Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 2008;21:519-537
6. CARROL ED, LATIF AH, MISBAH SA et al: Lesson of the week: Recurrent bacterial meningitis: the need for sensitive imaging. BMJ 2001;323:501-3
7. RODRÍGUEZ SC, OLQUÍN AM, MIRALLES CP, VILADRICH PF: Characteristics of meningitis caused by ibuprofen. Report of 2 cases with recurrent episodes and review of the literature. Medicine 2006;85:214-220
8. WANG H-S, KUO M-F, HUANG S-C: Diagnostic Approach to Recurrent Bacterial Meningitis in Children. Chang Gung Med J 2005;28:441-452
9. JINKINS JR, RUDWAN M, KRUMINA G, TALI ET: Intrathecal Gadolinium-enhanced MR Cisternography in the Evaluation of Clinically Suspected Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea in Humans: Early Experience. Radiology 2002;222:555-9
10. WARNECKE A, AVERBECK T, WURSTER U, HARMENING M, LENARZ T, STÖVER T: Diagnostic relevance of beta2-transferrin for the detection of cerebrospinal fluid fistulas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130(10):1178-84
11. BATHUM L, HANSEN H, TEISNER B et al: Association between combined properdin and mannose-binding lectin deficiency and infection with Neisseria meningitidis. Molecular Immunol 2006;473-9
12. OVERTURF GD: Indications for the Immunological Evaluation of Patients with Meningitis. Clin Infect Dis 2003;36:189-194
13. RITZ R, ROSER F, MORGALLA M, DIETZ K, TATAGIBA M, WILL BE: Do antibiotic-impregnated shunts in hydrocephalus therapy reduce the risk of infection? An observational study in 258 patients. BMC Infect Dis 2007;7:38

