

ARTRITE SÉPTICA POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* SEROTIPO A – UMA ETIOLOGIA RARA

HAEMOPHILUS INFLUENZAE SEROTYPE A SEPTIC ARTHRITIS – A RARE AETIOLOGY

Margarida Valério¹, Ana Moutinho², Inês Marques³, Catarina Carrusca⁴, Delfin Tavares⁵, Manuel Cassiano Neves⁵

1. Serviço de Pediatria, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental;

2. Serviço de Pediatria, Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo;

3. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Barreiro-Montijo;

4. Serviço de Pediatria, Hospital de Vila Franca de Xira;

5. Serviço de Ortopedia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

Acta Paediatr Port 2014;45:155-158

ABSTRACT

We describe a rare case of septic arthritis due to *Haemophilus influenzae* serotype a (Hia) in an 11-month-old immunocompetent girl, up to date with vaccinations under the national vaccination program and with no relevant personal or family history. The patient did not present any risk factors and immunological assessment revealed no abnormalities. There are few reported cases worldwide of infection by Hia and to our knowledge this is the first case of osteoarticular Hia infection described in Europe. The importance of serotyping *H. influenzae* in the post-vaccine era and of excluding predisposing factors for invasive disease due to non-b *H. influenzae* in paediatric patients is discussed.

Keywords: septic arthritis; child; *Haemophilus influenzae* type a.

RESUMO

Descreve-se um caso raro de artrite séptica por *Haemophilus influenzae* (Hi) serotipo a (Hia) numa criança com o programa nacional de vacinação atualizado e antecedentes pessoais e familiares irrelevantes. A doente não apresentava fatores de risco e o estudo imunológico realizado não revelou alterações. Existem poucos casos relatados a nível mundial de infeção por Hia e, de acordo com a revisão bibliográfica realizada, este é o primeiro caso de infeção osteoarticular por Hia descrito na Europa. No contexto deste caso, salienta-se a importância da determinação da estirpe na era pós-vacinal, bem como a exclusão de fatores predisponentes de doença invasiva por Hi não-b em idade pediátrica.

Palavras-chave: artrite séptica; criança; *Haemophilus influenzae* serotipo a.

INTRODUÇÃO

A artrite séptica em idade pediátrica é uma verdadeira emergência médica¹. O atraso no diagnóstico e tratamento pode conduzir a complicações catastróficas, incluindo luxação da articulação e total destruição da cartilagem articular, epífise subjacente e placa de crescimento adjacente¹. Historicamente, o agente bacteriológico mais comum é o *Staphylococcus aureus*, independentemente da idade ou da localização geográfica^{1,2}. Outros agentes frequentemente isolados são *Kingella kingae*, espécies de *Streptococcus* e *Neisseria gonorrhoea*^{1,2}. Na era pré-vacinal o *Haemophilus influen-*

zae serotipo b (*Hib*) era o principal microrganismo responsável por artrite séptica em crianças com idade inferior a cinco anos³, tendo sido substituído posteriormente pela *Kingella kingae*^{1,4}.

Um dos principais fatores de virulência do *Haemophilus influenzae* (Hi) é a cápsula de polissacárido, que determina o serotipo e é responsável pela imunidade vacinal⁵. O Hi é classificado de acordo com a composição da cápsula de polissacárido em seis serotipos (a a f) e em estirpes não encapsuladas⁶. Antes da introdução da vacina, o Hib era responsável por mais de 80% das infeções invasivas por Hi, sobretudo em crianças com idade inferior a cinco anos⁵. Em Portugal, a vacina para o Hib foi incluída no programa nacional de vacinação (PNV) em junho de 2000 para todas as crianças em idade pré-escolar e conduziu à quase total erradicação da infeção pelo serotipo b, incluindo em infeções osteoarticulares⁷. No período entre 2002 e 2010, o Hib foi responsável apenas por 13,2% das doenças invasivas, um valor bastante inferior ao observado na era pré-vacinal (81%)⁷. Os resultados são semelhantes para outros países onde a vacinação foi implementada⁶. No entanto, subsiste preocupação sobre a eficácia da vacina a longo prazo, a possível substituição por outros serotipos e a emergência de estirpes não capsuladas⁶⁻⁸, que podem levar ao ressurgimento da doença invasiva na criança na era pós-vacinal, particularmente em indivíduos com patologia de base subjacente, como imunodeficiências¹. Descreve-se o caso clínico de um lactente com artrite séptica do cotovelo por *Haemophilus influenzae* serotipo a e faz-se, a este propósito, uma breve revisão da literatura sobre o tema.

CASO CLÍNICO

Lactente de 11 meses de idade, do sexo feminino, com antecedentes familiares e pessoais irrelevantes e programa nacional de vacinação atualizado, foi admitida por dor e impotência funcional do cotovelo direito nos últimos três dias, associadas a febre (temperatura axilar máxima 39,5 °C com períodos de apirexia de cinco horas), recusa alimentar e prostração com 24 horas de evolução. Não tinha história de traumatismo ou contexto epidemiológico relevante. Na admissão, apresentava edema volumoso, calor e rubor associados a rigidez articular e dor à manipulação do cotovelo direito. Não estavam presentes lesões cutâneas ou sinais de compromisso neurocirculatório distal.

Analiticamente, destacava-se proteína C reativa de 38 mg/L (valor de referência < 5 mg/L) e velocidade de sedimentação de 118 mm/h (valor de referência < 5 mm/h). Ecograficamente, apresentava discreto edema do tecido celular subcutâneo, associado a moderado derrame articular hipocogénico. A radiografia realizada na admissão evidenciou uma possível descontinuidade da cortical anterior do úmero, não confirmada em radiografia posterior (Figuras 1 e 2).

Estabelecido o diagnóstico de artrite séptica, instituiu-se antibioterapia empírica endovenosa com flucloxacilina (150 mg/kg/dia em intervalos de oito horas) e gentamicina (5 mg/kg/dia em intervalos de 24 horas). Realizou-se drenagem articular terapêutica no terceiro dia de antibioterapia, com saída de líquido purulento, no qual se isolou *Haemophilus influenzae* serotipo *a* em cultura de gelose chocolate, com caracterização do serotipo capsular por biologia molecular.

A evolução clínica foi lenta mas favorável, com apirexia no quinto dia de antibioterapia e melhoria progressiva dos sinais inflamatórios do cotovelo direito. No sexto dia de antibioterapia, foi feito ajuste terapêutico de acordo com o teste de sensibilidade aos antibióticos (teste de difusão por método de Kirby-Bauer), tendo-se suspenso os fármacos anteriores e iniciado cefuroxime endovenoso (150 mg/kg/dia em intervalos de seis horas) durante 14 dias. No oitavo dia de internamento, a proteína C reativa diminuiu para 6,4 mg/L e a hemocultura foi negativa. Foi realizado estudo imunológico, cujos resultados constam na Tabela 1.

A lactente teve alta clínica após 20 dias de internamento, tendo completado mais 15 dias de tratamento antibiótico com cefuroxime em regime de ambulatório (no total 34 dias de antibioterapia, 14 dos quais por via endovenosa). Após seis semanas de seguimento não apresentava qualquer limitação funcional. Manteve seguimento nas consultas de ortopedia e infeccologia durante um período de seis meses, sem registo de intercorrências.



Figura 1. Radiografia do cotovelo direito no segundo dia de internamento.



Figura 2. Radiografia do cotovelo direito no terceiro dia de internamento.

Tabela 1. Resultados do estudo imunológico

Parâmetros	Valor	Valor Normal
C3	1,2 g/dL	0,90- 1,80 g/dL
C4	0,3 g/dL	0,10 - 0,40 g/dL
IgG	7,9 g/dL	5,33 - 10,70 g/dL
IgM	1,1 g/dL	0,46 - 1,9 g/dL
IgA	0,93 g/dL	0,24 - 1,20 g/dL

DISCUSSÃO

A artrite séptica é uma patologia grave, que pode ter consequências funcionais importantes, sendo essenciais o diagnóstico e a terapêutica precoces^{1,4,9}.

A antibioterapia empírica deve abranger os microrganismos mais prováveis, considerando a idade e as manifestações clínicas, e a sua suscetibilidade aos antibióticos. A terapêutica instituída neste caso proporcionava cobertura para os microrganismos mais frequentes na faixa etária da criança (*Staphylococcus aureus* e outros Gram-positivos), mas não para *Hi*, que requer uma cefalosporina de

segunda ou de terceira geração. A duração recomendada para a antibioterapia para *Hi* é de duas semanas¹. Perante sinais clínicos e laboratoriais de melhoria, a via endovenosa deve ser substituída pela oral¹⁰. No caso descrito, a duração da antibioterapia, tanto endovenosa como total, foi superior ao recomendado.

O agente implicado nesta infeção foi o *Haemophilus influenzae* serotipo *a* (*Hia*). Existem poucos casos relatados a nível mundial e, de acordo com a revisão bibliográfica realizada, este é o primeiro caso de artrite séptica por *Hia* relatado na Europa⁶.

Antes da introdução da vacina anti-*Hib*, 99% dos casos de doença invasiva nos países desenvolvidos deviam-se ao serotipo *b* e a doença por *Hia* raramente era reportada⁵. Na era pós-vacinal, a epidemiologia alterou-se substancialmente, sendo a maioria das infeções devida a estirpes não-*b*⁶. Nos países desenvolvidos, estão implicadas, sobretudo, estirpes não-tipáveis^{6,7}. A doença invasiva por *Hia* tem sido identificada na América do Norte, Brasil e Austrália¹¹. De acordo com um estudo europeu sobre infeções invasivas ocorridas entre 1996 e 2006, 44% foram por estirpes não-capsuladas, 28% por *Hib* e 7% por estirpes capsuladas não-*b*⁶. Destas, os serotipos *f* (72%) e *e* (21%) foram os mais frequentes. O serotipo *a* raramente foi isolado⁶. No estudo epidemiológico português realizado na era pós-vacinal (2002-2010), as estirpes não-capsuladas representaram a maioria (77,1%), com um aumento significativo em relação à era pré-vacinal (19%), assim como relativamente às estirpes do serotipo *f* (de 0,8 para 6,9%)⁷. O serotipo *a* foi identificado em 2,1% dos casos⁷.

As patologias resultantes da doença invasiva por *Hia* são semelhantes às causadas por *Hib*, incluindo meningite, pneumonia, artrite séptica, osteomielite e bacteriemia⁸. A doença invasiva manifesta-se sobretudo em crianças

entre os seis meses e os dois anos de idade⁸ ou com fatores predisponentes, tais como hipocomplementemia, hipogamaglobulinemia, anemia falciforme, asplenia funcional, neoplasia e infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹². No caso descrito, o estudo imunológico foi negativo.

A resposta imunológica à infeção por *Hia* está pouco estudada; contudo, as semelhanças com o *Hib* ao nível da cápsula e da expressão clínica permitem supor que os mecanismos sejam idênticos. Essas semelhanças, aliadas ao sucesso da vacina anti-*Hib*, destacam o eventual papel de uma vacina anti-*Hia* na prevenção e controle dessa infeção⁸. Salienta-se assim a importância de manter vigilância da doença invasiva por *Haemophilus influenzae*, na tentativa de estabelecer a tendência epidemiológica em países onde a vacina anti-*Hib* é administrada por rotina, sendo importante determinar o serotipo nos casos de doença invasiva e excluir eventual patologia subjacente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

CORRESPONDÊNCIA

Margarida Valério
margaridajvalerio@gmail.com

Recebido: 18/01/2014

Aceite: 25/04/2014

REFERÊNCIAS

1. Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2012;15:527-544.
2. Moomile K, Merckx J, Glorion C, Pouliquen JC, Berche P, Ferroni A. Bacterial etiology of acute osteoarticular infections in children. *Acta Paediatr* 2005;94:419-422.
3. Bowerman SG, Green NE, Mencio GA. Decline of bone and joint infections attributable to *H. influenzae* type b. *Clin Orthop Relat Res* 1997;341:128-133.
4. Cassiano Neves M, Mesquita Montes J. Diagnosis, treatment and outcome of septic arthritis in infancy and childhood. *Inst Lectures EFORT* 2012;6:84-92.
5. Eskola J, Käyhty H, Takala AK, Peltola H, Rönnerberg PR, Kela E, et al. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl J Med* 1990;323:1381-1387.
6. Ladhani S, Slack MPE, Heath PT, von Gottberg A, Chandra M, Ramsay ME and European Union Invasive Bacterial Infection Surveillance participants. Invasive *Haemophilus influenzae* disease, Europe, 1996-2006. *Emerg Infect Dis* 2010;16:455-463.
7. Bajanca-Lavado MP, Simões AS, Betencourt CR, Sá-Leão R. Characteristics of *Haemophilus influenzae* invasive isolates from Portugal following routine childhood vaccination against *H. influenzae* serotype b (2002-2010). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:603-610.
8. Ulanova M, Tsang RSW. *Haemophilus influenzae* serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis* 2014;14:70-82.
9. Pääkkönen M, Peltola H. Management of a child with suspected acute septic arthritis. *Arch Dis Child* 2012;97:287-292.
10. Ballock RT, Newton PO, Evans SJ, Estabrook M, Farnsworth

CL, Bradley JS. A comparison of early versus late conversion from intravenous to oral therapy in the treatment of septic arthritis. *J Pediatr Orthop* 2009;29:636-642.

11. Bruce MG, Deeks SL, Zulz T, Navarro C, Palacios P, Case C, *et al* and the International Circumpolar Surveillance Ha Working Group. Epidemiology of Haemophilus influenzae Se-

rotype a, North American Arctic, 2000–2005. *Emerg Infec Dis* 2008;14:48-54.

12. Shapiro ED, Ward JI. The epidemiology and prevention of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b. *Epidemiol Rev* 1991;13:113-142.