

Otite bacteriana por *Klebsiella* sp. como causa de encefalite em um gato

Bacterial Otitis by *Klebsiella* sp. as a Cause of Encephalitis in a Cat

Elissandra da Silveira¹, Silvana Bellini Vidor², Juliana de Oliveira Dhein³, Paula Cristina Sieczkowski Gonzalez²,
Andréia Spanemberg⁴, Luciana Sonne⁵ & Fernanda Vieira Amorim da Costa⁶

ABSTRACT

Background: Meningoencephalitis in cats is usually related to infectious diseases but may also be caused by the extension of bacterial infections originated in the middle or inner ear. This paper seeks to report on a case of encephalitis due to an infection in the middle/inner ear in a 15-year-old cat. The diagnosis was made through brain CT scan and culture and antibiogram of material collected during a ventral osteotomy of the tympanic bulla and reported grave intravascular haemolysis associated to the treatment with antimicrobial imipenem with cilastatin sodium that has already been described in humans but not in small animals in the researched literature.

Case: A 15-year-old, male, castrated, Siamese cat was brought to the Veterinary Clinical Hospital of the UFRGS. The animal presented pyrexia and hyporexia, tested negative in the immunoenzymatic test to detect antigens of the FeLV and antibodies of the FIV. The animal had a history of three episodes of tonic convulsion within two days and otitis that had gone untreated for 10 months prior to the consultation, with apparent spontaneous remission. After blood tests, serum biochemistry profile, abdominal ultrasound scan, chest x-rays and CT scan was requested. It revealed middle and inner otitis in the right ear. It was performed a ventral osteotomy of the right tympanic bulla. Material was collected for culture and antibiogram. It was confirmed that the animal had an inner otitis of bacterial origin by multi-resistant *Klebsiella* spp. that was sensitive only to antimicrobial imipenem with cilastatin sodium. Fifteen days into the treatment with this antibacterial combination, grave haemolysis was observed, probably associated to the use of the medicine. The patient died on the 17th day of the treatment which was not interrupted as per its owner's decision. At necropsy, both in the tympanic bulla and liver were found mucous content and whitish lumps. The material collected from the tympanic bulla and cerebrospinal liquid were cultured *post-mortem* when the bacteria *Klebsiella* sp. was isolated in the CNS and no bacterial growth was observed in the right tympanic bulla.

Discussion: This makes it possible to deduce that there was an intracranial expansion of the otitis which would explain the convulsions and, that due to the use of the antimicrobial agent, the growth of *Klebsiella* sp. in the tympanic bulla was inhibited. The final diagnosis was bacterial otitis with probable bacterial migration to the brain and liver. Suppurative meningoencephalitis caused by the expansion of the inflammation deriving from middle/inner otitis has been reported as being the cause of convulsions in cats with bacterial isolation. The bacteria that was isolated from the tympanic bulla is in agreement with the microbiota present in middle/inner otitis in cats. Regarding haemolysis, there are no reports that link the use of carbapenems in small animals to it or that mention what the safe therapeutic dosage should be if they were administered. Regarding humans, there have been various reports of haemolytic anaemia caused by this type of medicine including carbapenems. It is also known that, in *in vitro* tests, imipenem may cause inhibition due to competition from human erythrocyte-glutathione reductase, in charge of defending the erythrocyte against haemolysis. It has been concluded that meningoencephalitis caused by middle/inner otitis must be included as a differential diagnosis in case of convulsions in cats. Additionally, further studies must be carried out in order to determine both the efficacy and the toxicity of carbapenems in veterinary patients, including studies of the occurrence of grave haemolysis after they are administered.

Keywords: meningoencephalitis, computed tomography, convulsions, imipenem, carbapenems.

Descritores: meningoencefalite, tomografia computadorizada, convulsões, imipinem, carbapenêmicos.

INTRODUÇÃO

As convulsões em gatos ocorrem devido a doenças intra ou extracranianas [1]. As causas não infecciosas mais comuns são inflamação, neoplasia, doença vascular e encefalopatia metabólica ou tóxica [1,15]. Já a meningoencefalite está geralmente associada a infecções, como toxoplasmose [12], peritonite infecciosa felina (PIF) [5,12] ou coronavírus felino [5], mas podem ser causadas por infecção bacteriana em orelha média ou interna [12].

A encefalite pode causar disfunção vestibular, febre, convulsões, hipermetria ou distúrbios da consciência, de acordo com a distribuição das lesões intracranianas [10]. O diagnóstico ante mortem de doenças inflamatórias do Sistema Nervoso Central (SNC) é desafiador [12]. Para as doenças intracranianas, a análise do líquido cefalorraquidiano é a principal ferramenta diagnóstica, podendo ser combinada com tomografia computadorizada e ressonância magnética [1,12]. O tratamento é realizado com antibioticoterapia, instituída após cultura e teste de susceptibilidade antimicrobiana, durante 8 semanas, com prognóstico favorável [11].

Este trabalho relata o caso de um gato com meningoencefalite, causada pela extensão de infecção bacteriana na orelha média/interna, com hemólise intravascular grave causada pelo uso do antimicrobiano imipenem com cilastatina sódica no seu tratamento.

CASO

Foi atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), um gato, macho, castrado, Siamês, com 15 anos de idade. O gato apresentou histórico de 3 episódios de convulsão tônica, com localização em cabeça, pescoço e membros torácicos, com duração de 1 min, no período de 2 dias. O tutor referiu otite externa não tratada há 10 meses, hiporexia e pirexia. Negou quadro de doença respiratória anterior, bem como não fez utilização de nenhum antimicrobiano. Foi realizado teste imunoenzimático para detecção de antígenos do Vírus da Leucemia Felina (FeLV) e anticorpos contra o Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) (Feline Leukemia Virus Antigen-Feline Immunodeficiency Virus Antibody Test Kit)¹ com resultados negativos. No exame clínico geral, a única alteração apresentada foi febre de 41,3°C e, no exame neurológico, o reflexo de ameaça bilateral estava ausente.

A tomografia computadorizada revelou otite média e interna na orelha direita. Havia presença discreta de conteúdo na cavidade nasal, aumento da permeabilidade ao contraste e escassa visualização dos ventrículos (Figura 1). Os exames de radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal, urinálise, ecocardiograma, hemogasometria, hemograma e perfil bioquímico não apresentaram alterações.

Foi realizada osteotomia ventral de bula timpânica da orelha direita (Figura 2). O material coletado da bula timpânica foi enviado para cultura e antibiograma, sendo confirmada otite interna de origem bacteriana por *Klebsiella* spp. multiresistente, sensível apenas a imipenem com cilastatina sódica.

Durante a internação, após a osteotomia de bula timpânica, foi prescrita fluidoterapia de manutenção com Solução de Ringer's com lactato de sódio², na dose de 50 mL/kg/dia, por via endovenosa; antimicrobiano imipenem com cilastatina sódica³, na dose de 10 mg/kg, por via endovenosa, a cada 8 h, por 20 dias; prednisolona⁴, na dose de 2 mg/kg, por via oral, a cada 24 h, durante 7 dias; dipirona sódica⁵, na dose de 25 mg/kg, por via endovenosa, a cada 12 h enquanto houvesse febre, cloridrato de ranitidina⁶, na dose de 2 mg/kg, por via oral, a cada 12 h, durante 15 dias; e cloridrato de tramadol⁶, na dose de 3 mg/kg, por via subcutânea nos 4 dias de pós-operatório. O suporte nutricional foi realizado via sonda esofágica de Folley 14G⁷ com dieta de manutenção. Os parâmetros vitais de temperatura retal, frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica não invasiva com Doppler Vascular (Parks Medical, modelo 811-B)⁸ e glicemia (Accu-Chek, Active)⁹ eram aferidos uma vez por turno, se mantiveram estáveis e de acordo com os parâmetros para a espécie durante o período de internação.

No 15º dia de tratamento, o paciente estava anêmico, e no hemograma verificou-se que o hematócrito era de 12%, a hemoglobina, 3,8 g/gL, havia policromasia discreta, neutrófilos hipersegmentados, 40% de Corpúsculos de Heinz, contagem de reticulócitos 0% e linfócitos reativos. Logo a seguir, foi realizada transfusão de sangue fresco total, porém, sem melhora clínica. O hematócrito, hemoglobina, contagem de reticulócitos e os Corpúsculos de Heinz continuavam praticamente inalterados nos dois hemogramas subsequentes. Decorridas 24 h após a transfusão, o hematócrito era 15%, hemoglobina 3,9 g/gL e havia 35% de Corpúsculos de Heinz. Em 48 h, o hematócrito era 11%, hemoglobina 1,9 g/gL e os Corpúsculos

de Heinz totalizavam 45%. A tutora optou pela não interrupção do tratamento, mesmo após ser informada da possível associação da administração do imipenem com a hemólise. O paciente foi a óbito após 17 dias de tratamento, logo após a administração do fármaco.

Na necropsia, foram encontradas alterações macroscópicas em bula timpânica direita e fígado, ambos com conteúdo mucoso e presença de grumos esbranquiçados. As alterações microscópicas incluíram degeneração vacuolar moderada dos hepatócitos; medula óssea com hiper celularidade; cérebro com satelitose moderada; e neurônios no córtex com citoplasma encarquilhado, com discreto edema perivascular. No exame bacteriológico *post mortem*, não houve crescimento bacteriano significativo na orelha direita. Nas amostras, tanto do SNC, quanto do fígado, houve crescimento bacteriano de *Klebsiella* sp. Foi determinado como diagnóstico definitivo otite bacteriana, com possível migração bacteriana para SNC e fígado.

DISCUSSÃO

Neste caso, utilizaram-se como exames complementares a tomografia computadorizada associada à cultura e antibiograma do material da bula timpânica. A ressonância magnética, quando disponível, pode fornecer imagens mais detalhadas do cérebro, em comparação à tomografia [1]. Mas, apesar desta apresentar limitações na visualização de tecidos moles, a mesma pode ser útil para o diagnóstico de meningoencefalite, quando a ressonância não está disponível para pacientes veterinários [4].

A meningoencefalite pode ser causada, dentre outras afecções, por infecção bacteriana em orelha média ou interna [12,14]. A apresentação típica de meningite de origem bacteriana é agudamente progressiva e muito variável, de acordo com a neuroanatomia afetada. Pode ocorrer hiperestesia cervical, dor à palpação, vômitos, bradicardia e convulsões. Esses sinais geralmente são acompanhados de sinais sistêmicos, diferentemente da meningoencefalite idiopática [14]. As convulsões ocorrem, quando neurônios disparam de forma conjunta e sincronizada, com padrão diferente do fisiológico. A encefalite pode perturbar os mecanismos de controle que impedem essa propagação anormal de sinapses e produzir alteração elétrica no cérebro, causando convulsões. Durante os estágios iniciais da meningite bacteriana, convulsões podem ser causadas pelo edema cerebral e aumento da pressão intracraniana, ou pelas toxinas bacterianas no fluido cefalorraquidiano [13].

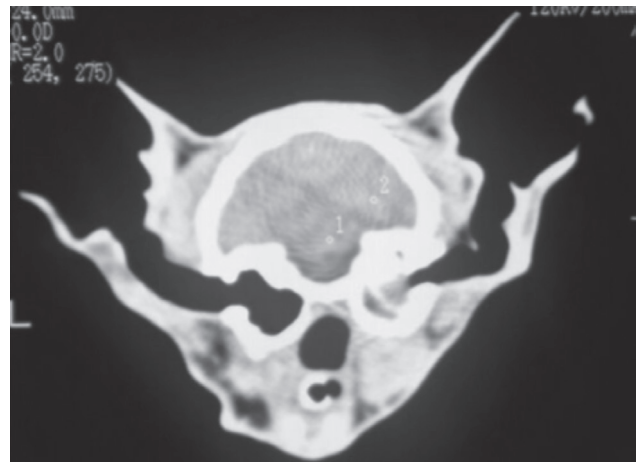


Figura 1. Tomografia computadorizada revelou otite média e interna na orelha direita de um gato com 15 anos com presença discreta de conteúdo na cavidade nasal, aumento da permeabilidade ao contraste e escassa visualização dos ventrículos.



Figura 2. Imagem da osteotomia de bula timpânica de um gato com 15 anos que tinha otite média e interna na orelha direita.

A meningoencefalite supurativa causada por extensão da inflamação de otite média/interna foi relatada em gatos com isolamento de *Staphylococcus* sp., *Klebsiella* sp., *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp. [4], e por *Streptococcus equizoepidermicus* [9]. Outros casos de meningite relacionados com infecção do trato respiratório também já foram relatados [6], inclusive com resistência à doxiciclina e tetraciclina [2]. De acordo com o laudo bacteriológico, a bactéria isolada da bula timpânica condiz com a microbiota presente nos casos de otite média e interna em gatos [17].

O isolamento de *Klebsiella* sp. na bula timpânica após a osteotomia de bula timpânica e o subsequentemente isolamento do tecido cerebral *post mortem*, permitem inferir que houve a migração bacteriana intracraniana do agente da otite, seja por êmbolo bacteriano ou por passagem pela barreira hematoencefálica, explicando a ocorrência das convulsões, conforme relatado em cinco gatos [11]. Já a ausência de crescimento bacteriano na bula timpânica direita no isolamento *post*

mortem, demonstra que houve inibição do crescimento de *Klebsiella* sp. no conduto auditivo após tratamento com o imipenem com cilastatina após os 17 dias de tratamento, associado a diminuição da carga bacteriana por lavagens sucessivas da bula timpânica com solução fisiológica durante a osteotomia ventral.

O tratamento de meningoencefalite associado à otite média/interna em gatos apresenta sucesso com o uso de amoxicilina com ácido clavulânico e metronidazol por 10 semanas [4]. O tratamento cirúrgico de osteotomia ventral de bula timpânica associado à terapia antimicrobiana, com trimetoprim e amoxicilina com ácido clavulânico, durante 8 semanas, pode levar à recuperação completa do paciente [9]. Contudo, neste caso, a multirresistência foi um fator complicador do tratamento, que motivou a utilização de um antimicrobiano pouco utilizado anteriormente em gatos, que possivelmente causou hemólise após 15 dias de sua administração [8,18], causando o óbito do paciente.

Alguns estudos já comprovaram a segurança de imipenem em seres humanos [3], mas não foram encontrados estudos em gatos disponíveis na literatura consultada. Há, contudo, relato de anemia hemolítica, associada à formação de anticorpos, induzida por fármaco em um paciente humano idoso pelo uso de meropenem, outro antimicrobiano da classe dos carbopenens [8].

Sabe-se ainda que o imipenem pode apresentar, em estudos *in vitro*, inibição por competição da enzima eritrócito-glutationa redutase humana, que tem por função a reparação de danos oxidativos, responsável pela defesa do eritrócito contra a hemólise quando exposto a uma injúria [16].

A eficácia do imipenem com cilastatina foi confirmada em 21 crianças com meningite bacteriana

com redução de bactérias do líquido cefalorraquidiano após 24 a 72 h de antibioticoterapia [20]. Em pacientes humanos, a terapia antimicrobiana com carbapenêmicos é reservada para infecções do trato urinário multirresistentes, particularmente as causadas por *Enterobacteriaceae* sp. ou *Pseudomonas aeruginosa* [19].

No entanto, em crianças, a utilidade clínica de imipenem com cilastatina para o tratamento de meningite bacteriana pode ser limitada pelo aumento do risco de convulsões, associadas à administração do fármaco. Dessa forma, prefere-se a utilização de meropenem, antimicrobiano do mesmo grupo, com boa penetração no líquido cefalorraquidiano de pacientes com meninges inflamadas. Assim, o meropenem é considerado mais seguro, quando comparado ao imipenem, pelo menor potencial convulsivo. Em Medicina Veterinária, há um estudo utilizando meropenem, associado à vancomicina em coelhos, como terapia eficaz para meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina [7]. Não há estudos que comprovem a segurança de carbapenêmicos em gatos, definição de dose terapêutica padronizada, bem como relatos de caso que associem hemólise a sua utilização.

MANUFACTURERS

¹Iddex Brasil Laboratórios. São Paulo, SP, Brazil.

²Eurofarma Laboratórios S.A. Ribeirão Preto, SP, Brazil.

³Tienan, Merck Sharp & Dohme Corp. Campinas, SP, Brazil.

⁴Aché Laboratórios Farmacêuticos. Guarulhos, SP, Brazil.

⁵Fort Dodge Saúde Animal Ltda. Campinas, SP, Brazil.

⁶União Química Farmacêutica Nacional S.A. São Paulo, SP, Brazil.

⁷Lamedid Comercial e Serviços Ltda. Barueri, SP, Brazil.

⁸Parks Medical Electronics Inc. Las Vegas, NV, USA.

⁹AF Hoffmann - La Roche Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- Barnes H.L., Chrisman C.L., Mariani C.L., Sims M. & Alleman A.R. 2004.** Clinical signs, underlying cause, and outcome in cats with seizures: 17 cases (1997-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 225(11): 1723-1726.
- Britton A.P. & Davies J.L. 2010.** Rhinitis and meningitis in two shelter cats caused by *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus*. *Journal of Comparative Pathology*. 143(1): 70-74.
- Calandra G.B., Wang C., Aziz M. & Brown K.R. 1986.** The safety profile of imipenem/cilastatin: worldwide clinical experience based on 3470 patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 18(suppl E): 193-202.
- Cook L.B., Bergman R.L., Bahr A. & Boothe H.W. 2003.** Inflammatory polyp in the middle ear with secondary suppurative meningoencephalitis in a cat. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 44(6): 648-651.
- De Risio L., Brown R., Tennant B., Sparks A., Matiassek L., de Stefani A., Weissenböck H. & Matiassek K. 2012.** Slowly progressive lymphohistiocytic meningoencephalomyelitis in 21 adult cats presenting with peculiar neurological signs. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 14(4): 250-256.

- 6 Frymus T., Addie D.D., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Horzinek M.C., Hosie M.J., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M.G., Radford A.D., Thiry E., Truyen U. & Möstl K. 2015. Streptococcal infections in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 17(7): 620-625.
- 7 Kim S.W., Jin J.H., Kang S.J., Jung, S. I., Kim Y.S., Kim C.K., Lee H., Oh Y.S., Kim S., Peck K.R. & Song J.H. 2004. Therapeutic Efficacy of Meropenem for Treatment of Experimental Penicillin-Resistant Pneumococcal Meningitis. *Journal of Korean Medicine Science.* 19(1): 21-26.
- 8 Lambden S.P., Akeru J. & Barrett N.A. 2010. Acute intravascular haemolysis associated with intravenous administration of meropenem in a sixty four year old man. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology.* 17(1): 64-66.
- 9 Martin-Vaquero P., da Costa R.C. & Daniels J.B. 2011. Presumptive meningoencephalitis secondary to extension of otitis media/interna caused by *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 13(8): 606-609.
- 10 Morailon R. 2013. *Manual Elsevier de Veterinária: Diagnóstico e tratamento de cães, gatos e animais exóticos.* 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.15-17.
- 11 Negrin A., Cherubini G.B., Lamb C., Benigni L. & Adams V. & Platt S. 2010. Clinical signs, magnetic resonance imaging findings and outcome in 77 cats with vestibular disease: a retrospective study. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 12(4): 291-299.
- 12 Negrin A., Lamb C.R., Cappello R. & Cherubini G.B. 2007. Results of magnetic resonance imaging in 14 cats with meningoencephalitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 9(2): 109-116.
- 13 Nelson R.W. & Couto C.G. 2010. Doenças intracranianas, doenças inflamatórias (encefalite). In: *Medicina interna de pequenos animais.* 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.1025-1026.
- 14 Schartzberg S. & Nghiem P. 2012. Infectious and Inflammatory Diseases of the CNS. In: Platt S.R. & Garosi L. (Eds). *Small Animal Neurological Emergencies.* London: Manson Publishing, pp.128-132.
- 15 Schriebl S., Steinberg T.A., Matiasek K., Ossig A., Fenske N. & Fischer A. 2008. Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs, and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 233(10): 1591-1597.
- 16 Senturk M., Kufrevioglu O.I. & Ciftci M. 2008. Effects of some antibiotics on human erythrocyte glutathione reductase: an in vitro study. *Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry.* 23(1): 144-148.
- 17 Pressanti C., Drouet C. & Cadiergues M.C. 2014. Comparative study of aural microflora in healthy cats, allergic cats and cats with systemic disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 16(12): 992-996.
- 18 Tarkun P., Hacıhanefioğlu A., Demirbağ E. & Turgut T. 2005. Development of autoimmune hemolytic anemia during the treatment of a patient with acute myelomonocytic leukemia. *Turkish Journal of Haematology.* 22(2): 95-99.
- 19 Weese J.S., Blondeau J.M., Boothe D., Breitschwerdt E.B., Guardabassi L., Hillier A., Lloyd D.H., Papich M.G., Rankin S.C., Turnidge J.D. & Sykes J.E. 2011. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases. *Veterinary Medicine International.* 2011: 263768. doi: 10.4061/2011/263768.
- 20 Wong V.K., Wright Jr. H.T., Ross L.A., Mason W.H., Inderlied C.B. & Kim K.S. 1991. Imipinem with cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 10(20): 122-125.

