

## CASO CLÍNICO

Acta Med Port 2006; 19: 185-188

## DOENÇA MENINGOCÓCICA OCULTA

RAQUEL COELHO, MARIA JOÃO BRITO

Departamento de Pediatria. Hospital Fernando Fonseca. Amadora.

## RESUMO

Introdução: A doença meningocócica inclui entidades com diferentes graus de gravidade. A bacteriemia oculta, muitas vezes subdiagnosticada, pode cursar com bom prognóstico.

Caso clínico: Criança de três anos, de origem africana, com febre (38,7°C), gonalgia e claudicação da marcha com 24 horas de evolução sem sensação de doença grave. Os exames imagiológicos osteoarticulares eram normais. Apresentava leucocitose (27300/mL) com neutrofilia (21000/mL) e proteína C reactiva (PCR) 10,8 mg/dl. Realizou hemocultura e teve alta com diagnóstico de sinovite da anca. No dia seguinte encontrava-se apirético, assintomático, mantendo leucocitose (19300/mL), neutrofilia (10400/mL) e PCR 18,2 mg/dl. Optou-se por uma atitude expectante. Isolou-se *Neisseria meningitidis* na hemocultura inicial, pelo fez ceftriaxona e apesar de assintomático e com exames laboratoriais normais. Não se verificaram complicações.

Discussão: A bacteriemia meningocócica oculta pode manifestar-se por sintomas sugestivos de infecção viral. A resolução espontânea, na ausência de antibioticoterapia é rara mas, atendendo ao caso descrito, discutem-se atitudes a seguir em casos semelhantes.

*Palavras-chave:* Criança, Doença meningocócica oculta, *Neisseria meningitidis*.

## SUMMARY

## UNSUSPECTED MENINGOCOCCAL DISEASE

Introduction: Meningococcal disease has a wide spectrum of clinical presentation. Occult bacteriemia is not easily diagnosed and may have good prognostic.

Clinic report: Three year-old African boy with fever, gonalgia and gait disorder with 24 hours of evolution. Observation was unremarkable. He presented leukocytosis (27300/mL) with neutrophilia (21000/mL) and elevated reactive C protein (10,8 mg/dl) with normal osteo-articular imagiologic exams. A blood culture was obtained and he was discharged with the probable diagnosis of hip synovitis. Two days later, he was asymptomatic without fever or blood infectious parameters although *Neisseria meningitidis* was identified in the blood culture. Ceftriaxone was given for seven days. Before starting this treatment a second blood culture was negative. There were no complications.

Discussion: Meningococcal disease may present with fever without toxic appearance - unsuspected meningococcal disease - causing difficulty in the diagnosis and delaying the treatment. Spontaneous resolution is rare and severe complications may occur.

*Key-Words:* Children, *Neisseria meningitidis*, *Unsuspected meningococcal disease*.

## INTRODUÇÃO

A morbidade e mortalidade das infecções causadas por *Neisseria meningitidis* é elevada, pelo que, a precocidade do diagnóstico e do início da terapêutica antimicrobiana é fundamental no prognóstico da doença. A infecção por este agente inclui entidades com diferentes graus de gravidade como a bacteriemia oculta, sepsis, meningite ou artrite. Geralmente o diagnóstico da doença meningocócica invasiva é óbvio, tipicamente com febre elevada, irritabilidade ou letargia, sinais meníngeos, exantema e posteriores sinais de discrasia hemorrágica<sup>1,2</sup>. Ocasionalmente, a doença meningococcica pode, no entanto, cursar apenas com febre e sintomas inespecíficos sugestivos de infecção viral – entidade designada por doença meningocócica oculta (DMO) – o que dificulta o diagnóstico e pode protelar o início da terapêutica com antibióticos<sup>1,2</sup>. Esta entidade provavelmente é subdiagnosticada e uma elevada percentagem destes doentes tem alta hospitalar antes do diagnóstico. O risco de deterioração clínica nem sempre se verifica e a bacteriemia oculta por *Neisseria meningitidis* pode cursar com bom prognóstico<sup>1,2</sup>.

## CASO CLÍNICO

Criança do sexo masculino, com três anos de idade, de origem africana, com antecedentes pessoais de atopia respiratória, sem seguimento regular, recorreu ao serviço de urgência por febre com temperatura axilar máxima de 38,7°C, gonalgia e claudicação da marcha à direita com 24 horas de evolução. Tratava-se de uma criança sem sensação de doença, com exame objectivo normal, nomeadamente não havia sinais meníngeos, exantema, sinais de discrasia hemorrágica ou alterações no exame osteoarticular. A ecografia da anca e radiografia dos joelhos não tinham alterações. Analiticamente apresentava leucocitose de 27300/mL com neutrofilia de 21000/mL e PCR de 10,8 mg/dl. Foi colhido sangue para hemocultura que ficou em curso. Teve alta hospitalar com o diagnóstico provável de sinovite da anca, com indicação de ser reavaliado. No dia seguinte, encontrava-se apirético e assintomático. Mantinha leucocitose de 19300/mL com neutrofilia 10400/mL e PCR de 18,2 mg/dl. Pela evolução clínica favorável, optou-se por manter uma atitude expectante. Dois dias após a observação inicial, isolou-se *Neisseria meningitidis* na hemocultura, motivo pelo qual foi convocado. Mantinha-se clinicamente bem, a contagem

dos leucócitos e neutrófilos estava nesta altura normal e a PCR tinha diminuído para 6 mg/dl. Apesar da melhoria clínica e laboratorial, realizou em regime de ambulatório, ceftriaxona, uma dose diária de 100 mg/Kg/dia, durante sete dias. Antes de iniciar a antibioticoterapia, efectuou nova hemocultura que posteriormente foi negativa.

Fez-se a notificação da doença infecciosa e profilaxia aos contactos com rifampicina. Não se verificaram complicações. O estudo molecular da estirpe revelou tratar-se de uma *Neisseria meningitidis* C. Fez vacina antipneumococica. O estudo da imunidade não revelou alterações e actualmente encontra-se bem.

## DISCUSSÃO

Estima-se que a DMO ocorra em 12 a 27 % das infecções por *Neisseria meningitidis*<sup>1,3,4</sup>. Pode manifestar-se apenas por febre e sintomas sugestivos de infecção viral. Os aspectos clínicos e laboratoriais são inespecíficos e dificultam o diagnóstico, contrariamente ao que acontece na forma invasiva da doença.

O diagnóstico diferencial entre a doença de etiologia bacteriana e viral nem sempre é fácil. Habitualmente consideram-se parâmetros preditivos de doença bacteriana: a idade, a sensação subjectiva de doença grave e febre alta, associadas à elevação da contagem de leucócitos, PCR, velocidade de sedimentação e outros mediadores inflamatórios<sup>5</sup>. Isto, no entanto, nem sempre se verifica. Na DMO os sinais gerais de toxicidade estão geralmente ausentes. Por outro lado, as infecções virais numa fase inicial podem também cursar com febre elevada, leucocitose e neutrofilia. Estes pressupostos explicam o que aconteceu no caso descrito, em que a ausência de ar séptico e sinais de doença grave, apesar da elevação dos parâmetros laboratoriais de infecção, levou à alta hospitalar antes de se conhecer o diagnóstico correcto.

É ainda importante lembrar que embora o número de leucócitos, neutrófilos e percentagem de polimorfonucleares estejam frequentemente elevados nas bacteriemias com hemoculturas positivas, as bacteriemias podem ocasionalmente cursar com contagens de leucócitos normais ou baixas. Assim é provável que a contagem de leucócitos e de neutrófilos totais e a temperatura corporal não sejam parâmetros fiáveis para distinguir situações virais das bacterianas. A concentração da PCR parece ter maior sensibilidade e especificidade para diferenciar entre doença bacteriana grave clinicamente oculta e infecções não bacterianas.

Alguns autores referem que um doseamento de PCR de 7 mg/dL, maximiza a especificidade e sensibilidade, apesar de poder não ser o valor mais útil na prática clínica<sup>6</sup>. Este parâmetro depende da duração da febre, e é mais fidedigno de doença bacteriana quando a febre tem uma duração superior a 12 h<sup>6</sup>.

O parâmetro laboratorial mais fiável na orientação do diagnóstico na DMO parece ser a contagem dos neutrófilos imaturos, significativamente mais elevados que em outras doenças febris com hemoculturas negativas<sup>1</sup>. A elevação interleucina-6 (IL-6) que habitualmente se correlaciona com a gravidade clínica dos casos de sepsis, pode também ser útil na distinção entre doença bacteriana invasiva e infecções não bacterianas<sup>7</sup>. A utilidade destes parâmetros é, no entanto, limitada pela sua indisponibilidade na maioria dos laboratórios.

As queixas dolorosas nos membros ou recusa em andar são manifestações relativamente frequentes da doença meningocócica. Podem estar inicialmente presentes em 16 % dos casos, tal como aconteceu com o nosso doente, devendo constituir um parâmetro clínico de suspeição para situações de doença meningocócica oculta<sup>4</sup>. Provavelmente a sintomatologia tem uma etiologia multifactorial. A inflamação articular causada pela invasão bacteriana ou a libertação de mediadores inflamatórios causadores de dor muscular são alguns dos factores implicados<sup>4</sup>. A evolução para artrite com derrame, dor articular, eritema e limitação da mobilidade, geralmente mono ou oligoarticular a nível dos joelhos, cotovelos, punhos e tornozelos pode ocorrer em 2 a 14 % nos casos de bacteriemia meningocócica<sup>8</sup>.

A aparente benignidade do quadro clínico inicial da DMO torna o diagnóstico e o tratamento frequentemente tardios. No entanto, principalmente em crianças com menos de dois anos de idade, esta entidade pode evoluir para doença meningocócica invasiva. A existência de neutropenia e a trombocitopenia também se podem associar a evolução clínica desfavorável<sup>2</sup>.

A instituição inicial de antibioticoterapia empírica associa-se a uma redução significativa de complicações graves como meningite, sepsis e pericardite<sup>2</sup>. No entanto, como por rotina, a antibioticoterapia empírica em crianças com febre não é recomendada e os resultados das hemoculturas só estão habitualmente disponíveis após um período de pelo menos 24 horas, a decisão de iniciar terapêutica pode ser bastante difícil. Alguns autores recomendam a antibioticoterapia empírica em crianças entre os três e 36 meses de idade,

com febre<sup>3</sup> 39,5°C, leucócitos<sup>3</sup> 15000/mm<sup>3</sup> e sem foco de infecção evidente<sup>9</sup>. No entanto, estes critérios são controversos<sup>10</sup>. Nas crianças com febre e exantema petequial sem sinais clínicos de quadro séptico o tratamento empírico com antibiótico está igualmente indicado<sup>2</sup>.

Embora na ausência de terapêutica específica o risco de complicações graves seja elevado<sup>8</sup>, pode ocorrer resolução espontânea da bacteriemia. No caso descrito a melhoria clínica e laboratorial e a existência de uma segunda hemocultura negativa, realizada antes do início da terapêutica com antibiótico, sugerem uma resolução espontânea da bacteriemia. Mas apesar da evolução favorável, dado o risco de complicações a longo prazo como a forma subaguda ou crónica da doença meningocócica, e da criança poder ser um eventual portador e potencial disseminador da infecção meningocócica optou-se por realizar antibioticoterapia<sup>8</sup>. Preferiu-se a via de administração endovenosa já que parecem existir indícios que nestas situações, esta via é mais eficaz que a oral<sup>2</sup>. A prescrição do antibiótico durante sete dias poderá ter sido excessiva para a prevenção de eventuais riscos mas no que respeita à duração óptima da terapêutica, nestes casos, esta ainda não está definida. Dada a inexistência actual de protocolos de orientação terapêutica, pensamos que em situações atípicas, a instituição da antibioticoterapia deverá ser cuidadosamente avaliada caso a caso.

#### BIBLIOGRAFIA:

1. KUPPERMANN N, MALLEY R, INKELIS S, FLEISHER G: Clinical and hematologic features do not readily identify children with unsuspected meningococcal disease. *Pediatrics* 1999;103(2):E20
2. WANG V, MALLEY R, FLEISHER G, INKELIS S, KUPPERMANN N: Antibiotic treatment of children with unsuspected meningococcal disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:556-560
3. WANG V, KUPPERMANN N, MALLEY R, BARNETT E, MEISSNER H.C., SCHIMDT E, FLEISCHER G: Meningococcal disease among children who live in a large metropolitan area, 1981-1996. *CID* 2001;32:1004-9
4. INKELIS S, O'LEARY D, WANG V, MALLEY R, NICHOLSON M, KUPPERMANN N: Extremity pain and refusal to walk in children with invasive meningococcal disease. *Pediatrics* 2002;110(1):e3
5. ISAACMAN DJ, SHULTS J, GROSS T, DAVIS P, HARPER M: Predictors of bacteriemia in febrile children 3 to 36 months of age. *Pediatrics* 2000;106(5):977-82
6. PULLIAM P, ATTIA M, KATHLEEN C: C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically

undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001;108(6):1275-79

7. SALADINO R, ERIKSON M, LEVY M, BACHMAN D, SILBER G, FLEISHER G: Utility of serum interleukin-6 for diagnosis of invasive bacterial disease in children. *Ann Emerg Med* 1992;21:1413-9

8. FEIGIN RD, CHERRY J, DEMMLER GD, KAPLAN S: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003. p1265-77

9. BARAFF LJ, BASS JW, FLEISHER GR, KLEIN JO, MCCRACKEN GH JR, POWELL KR, SCHRIGER DL. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med* 1993; 22(7):1198-210

10. KLEIN J. management of the febrile child without a focus of infection in the era of the universal pneumococcal immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:584-8

