

## CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Febre, cardiopatia congénita e muitas surpresas

# *Fever, congenital heart disease and many surprises*

/ R. Coelho<sup>1</sup> / A. M. Miranda<sup>1</sup> / M. J. Brito<sup>1</sup>  
/ P. Correia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca E.P.E., Amadora.

Correspondência:

R. Coelho

Endereço postal: IC 19, 2720-276 Amadora

Tel.: 21 434 8200

Email: anaritacoelho@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

31/08/2018

Artigo aceite para publicação em

01/10/2018

/ Resumo

**Introdução:** Os abscessos cerebrais são raros na idade pediátrica. Podem ocorrer por extensão direta de outras infeções ou por disseminação hematogénea. As cardiopatias congénitas cianóticas são um fator de risco conhecido para abscesso cerebral.

**Descrição:** Adolescente de 13 anos, com cardiopatia congénita cianótica complexa internada por febre, vômitos e cefaleia frontal com rigidez da nuca, sem défices neurológicos focais. Analiticamente, leucócitos  $17,9 \times 10^3/\mu\text{L}$  (87,2% neutrófilos); PCR 8,11mg/dL. Líquor com incontáveis células, predomínio polimorfonucleares, hiperproteinorráquia (230mg/dL) e hipoglicorráquia (34mg/dL). Admitiu-se meningite bacteriana e iniciou ceftriaxone e vancomicina, mas a TC-CE identificou abscesso cerebral piogénico. Exames culturais do líquor e sangue negativos, mas o DNA bacteriano no líquor identificou *Streptococcus intermedius*. Realizou 6 semanas de antibioterapia com evolução favorável.

**Comentários:** Num doente com cardiopatia congénita cianótica com cefaleia não deve ser esquecida a possibilidade de abscesso cerebral. As novas técnicas de biologia molecular permitem identificar agentes não detetados por meios de cultura habituais.

**Palavras-chave:** abscesso cerebral, cardiopatia congénita, *Streptococcus intermedius*

## / Abstract

**Introduction:** Brain abscess is rare at paediatric age. It can originate from direct extension of infections in surrounding structures, or haematogenous spread.

Cyanotic congenital heart disease is a well-known risk factor for brain abscess.

**Case report:** The authors present a case of a teenage girl with cyanotic congenital heart disease, admitted with fever, vomiting and frontal headache, with nuchal rigidity and no focal neurological signs. Blood leukocyte count was  $17,9 \times 10^3/\mu\text{L}$  (87,2% neutrophils) and C-reactive protein 8,11 mg/dL. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed uncountable cells with polymorphonucleocytes predominance, hyperproteinorrachia (230mg/dL) and hypoglicorrhachia (34mg/dL). Empirical antibiotherapy for acute bacterial meningitis was started with ceftriaxone and vancomycin, but cranial computed-tomography showed a pyogenic brain abscess. Both blood and CSF cultures were negative, but DNA exam of CSF identified *Streptococcus intermedius*. The outcome was favourable after 6 weeks of antibiotic therapy.

**Commentaries:** In a patient with cyanotic congenital heart disease and headache, the possibility of a brain abscess should not be forgotten. New molecular biology techniques allow us to identify otherwise non-identifiable microorganism.

**Keywords:** brain abscess, congenital heart disease, *Streptococcus intermedius*

## / Introdução

Os abscessos cerebrais são infecções focais no parênquima cerebral, raros em idade pediátrica. A sua incidência tem vindo a diminuir, principalmente pela melhoria dos cuidados das infecções otológicas e dos seios perinasais e das boas práticas de higiene oral<sup>1</sup>. Têm origem por extensão direta de infeção de outras estruturas (sinusite, otite média, infeção dentária) ou a partir da disseminação hematogénea, trauma ou cirurgia intracraniana. Em 25% a 35% dos casos não se identifica a etiologia<sup>1</sup>. Na idade pediátrica, a imunossupressão e a cardiopatia congénita cianótica são fatores predisponentes a considerar<sup>1,2</sup>. Das crianças com abscessos cerebrais 30% a 34% têm cardiopatia<sup>3</sup>.

O quadro clínico é inespecífico<sup>1,2,4</sup>. A tríade clássica de febre, cefaleia e défice neurológico focal só está presente em 9% a 28% dos casos<sup>4</sup>.

Os microrganismos mais associados variam com a idade, comorbilidades, localização e causa da infeção. Os agentes mais frequentes pertencem ao género *streptococc*<sup>1,2</sup>, mas em um terço dos casos o agente causal não é identificado nos exames culturais<sup>1</sup>.

O tratamento inclui uma abordagem multidisciplinar, com um curso longo de antibioticoterapia, evacuação cirúrgica quando indicado e erradicação da infeção primária, se identificada.

Os abscessos cerebrais podem evoluir rapidamente e condicionar morte ou sequelas neurológicas permanentes (nomeadamente hidrocefalia, epilepsia, disfunção sensorial ou motora, defeitos do campo visual, distúrbios da personalidade ou aprendizagem)<sup>2,5</sup>. Na idade pediátrica, a mortalidade é de 4% a 12% e a morbilidade de 30%<sup>1,4</sup>. O diagnóstico precoce e a instituição de terapêutica adequada são fundamentais no prognóstico.

## / Descrição do Caso Clínico

Adolescente de 13 anos, do sexo feminino, natural de Cabo Verde, evacuada aos 4 anos para Portugal por cardiopatia congénita cianótica complexa (atresia da válvula pulmonar com comunicação interventricular; duas colaterais aorto-pulmonares; arco aórtico direito; anomalia coronária com *ostium* único). Sem indicação cirúrgica, estava medicada com enalapril 5 mg 2id e apresentava habitualmente SpO<sub>2</sub> 82-85% em ar ambiente. Tinha seguimento regular em consulta de Estomatologia, sendo o último tratamento no ano antes do internamento. As imunizações estavam atualizadas segundo o Programa Nacional de Vacinação, sem vacina antipneumocócica conjugada e com uma dose de vacina antipneumocócica 23-valente.

Foi internada por febre, vômitos, cefaleia frontal e fotofobia com 24 horas de evolução. Na admissão, apresentava prostração, rigidez da nuca, sem défices neurológicos focais e 15 na escala de coma de

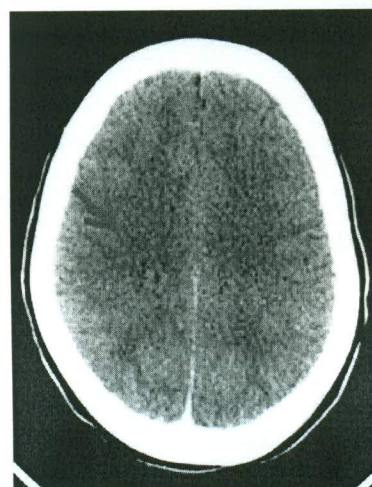


Glasgow. Analiticamente, registava-se hemoglobina 18,1 g/dL, leucócitos  $17,9 \times 10^3/\mu\text{L}$  (87,2% neutrófilos) e proteína-C-reativa (PCR) 8,11mg/dL. Realizou punção lombar (PL) com líquido cefalorraquidiano (LCR) purulento, com células incontáveis, predomínio polimorfonuclear, hiperproteiorráquia (230mg/dL) e hipoglicorráquia (34mg/dL). Admitiu-se meningite aguda bacteriana e foi medicada com ceftriaxone e vancomicina.

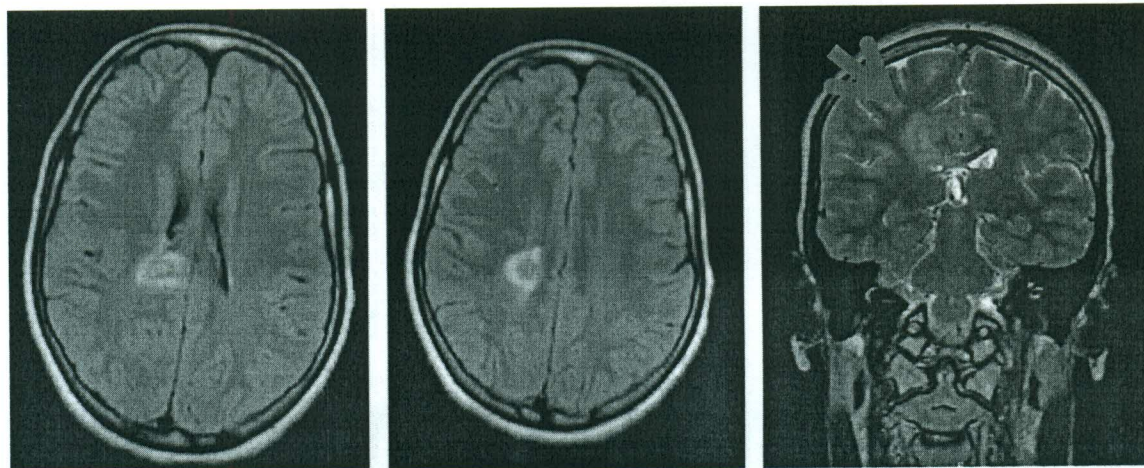
No 2.º dia de internamento, por persistência dos vômitos, hipotensão e bradicardia, pela suspeita de hipertensão intracraniana (HTIC), realizou tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica que mostrou lesão parenquimatosa centimétrica, frontal interna direita, acima do teto do ventrículo lateral, com captação periférica de contraste endovenoso em anel fino e regular, edema vasogénico envolvente e contorno ependimário ventricular infrajacente e plexo coroídeo do corpo e átrio do ventrículo lateral direito, compatível com abscesso cerebral piogénico com componente de ventriculite e plexite. A lesão parenquimatosa com captação periférica de contraste em anel fino e regular era compatível com abscesso com 10 a 14 dias de evolução. Não havia hidrocefalia nem desvios da linha média (Fig. 1). A ressonância magnética nuclear (RMN) (Fig. 2) confirmou abscesso cerebral com componente de ventriculite/plexite, de localização parietal profunda direita, e pela configuração suspeitou-se de confluência de duas lesões de 20mm e 15mm. Dada a dimensão e localização profunda da lesão, a equipa de neurocirurgia considerou não haver indicação para intervenção cirúrgica. No ecocardiograma não se observaram vegetações, trombos intracardíacos ou sinais de descompensação cardíaca, e a cavidade oral não apresentava cáries ou outras alterações.

O exame cultural do LCR e duas hemoculturas foram negativas, mas a pesquisa de DNA bacteriano pelo método *nucleotide sequence analysis of the 16S ribosomal RNA gene* identificou *Streptococcus intermedius* no LCR.

Cumpru 6 semanas de vancomicina e cefalosporina de 3.ª geração, com evolução favorável. O controlo evolutivo por RMN 3 semanas após o diagnóstico mostrava redução das dimensões da lesão e às 6 semanas evidência de involução do abscesso com alterações cicatriciais. Seis meses após internamento, a RMN visualizava um foco punctiforme adjacente à parede externa peri-ependimária adjacente à região posterior do corpo do ventrículo lateral direito, sugestivo de resolução do foco infeccioso cerebral, com alterações sequelares mínimas. Atualmente, após três anos, mantém-se assintomática com rendimento escolar fraco mas semelhante ao que já tinha antes do internamento.



**Figura 1** – TC crânio-encefálica realizada no 2.º dia de internamento que mostra lesão parenquimatosa, pericentimétrica, frontal interna direita, imediatamente acima do teto do ventrículo lateral, com captação periférica de contraste endovenoso em anel fino e regular, edema vasogénico envolvente, compatível com abscesso cerebral piogénico, sem desvios da linha média ou lesões extra-axiais.



**Figura 2** – RMN crânio-encefálica realizada no 11.º dia de internamento, que mostra lesão de localização parietal profunda direita adjacente ao teto do átrio ventricular, compatível com abscesso, marginado por capsula de espessura regular e intenso ganho de sinal após administração de gadolínio, acompanhado de edema perilesional moderado que se estende ao corpo caloso e intenso realce no epêndima adjacente à lesão. Sem outras lesões visíveis.



## / Discussão

A prevalência de abscessos cerebrais na criança com cardiopatia congénita cianótica varia entre 5% e 61%<sup>6</sup>. Nesta doente a presença de *shunt* cardíaco direito-esquerdo e *shunt* intrapulmonar contribuíram para a patogénese do abscesso cerebral, uma vez que impedem a habitual filtração das bactérias circulantes pelo leito vascular pulmonar, contribuindo para a sua disseminação pela circulação sistémica. Por outro lado, a policitemia secundária à hipoxemia crónica condiciona aumento da viscosidade sanguínea e áreas focais de isquemia cerebral. Estes locais são suscetíveis à deposição das bactérias em circulação, com consequente formação de abscessos<sup>1,2</sup>.

Nestes casos de cardiopatia há um pico de incidência de abscessos cerebrais entre os 4 e os 7 anos, mas estão descritos casos em crianças mais velhas e em adultos<sup>3</sup>. A apresentação é geralmente insidiosa, com uma duração média de sintomatologia até ao diagnóstico de 8,3 dias<sup>7</sup>. Os abscessos frontais podem ser silenciosos até atingirem dimensões maiores<sup>5</sup>. Neste caso, a apresentação aguda num grupo etário mais velho chama a atenção para se pensar neste diagnóstico em doentes cardiopatas. A cefaleia é o sintoma mais comum (69%), seguido de febre (53%) e vômitos (47%)<sup>7</sup>. A rigidez da nuca está presente em 32% dos casos<sup>7</sup>. Assim, num doente com cardiopatia congénita complexa e cefaleia, deve excluir-se sempre abscesso cerebral<sup>8</sup>.

A leucocitose e a elevação de PCR acontecem em 60% a 70% dos casos, como neste caso. Mas a normalidade dos parâmetros de infeção não exclui o diagnóstico, pois em 30% a 40% dos abscessos os valores estão normais<sup>9</sup>. O exame macroscópico e citoquímico do LCR foi compatível com meningite bacteriana. Nos abscessos, o exame do LCR pode ser normal (16%) ou apresentar apenas pleocitose (71%) ou hiperproteinorráquia (58%)<sup>7</sup>.

O exame de imagem é crucial no diagnóstico e deve ser realizado sempre que exista suspeita<sup>9</sup>. Consideramos que a doente tinha indicação para realização de TC prévia à realização de PL. Sinais como cefaleias e vômitos, interpretados no contexto de meningite aguda, são também sinais de HTIC. Num doente com fator de risco como cardiopatia congénita cianótica está indicado um exame de imagem antes da realização da PL. A TC mostrou lesão parenquimatosa com sinais compatíveis de abscesso com 10 a 14 dias de evolução<sup>3</sup>. Assim, a apresentação aguda deste caso pode ser explicada pela meningite aguda concomitante a abscesso frontal com evolução silenciosa, sendo provável que a disseminação hematogénea seja a causa de ambos.

A deterioração clínica verificada no 2.º dia de internamento ocorreu provavelmente pela evolução do abscesso com HTIC. É reconhecido nos casos de HTIC que a PL pode causar deterioração clínica por herniação cerebral, descrita nos abscessos cerebrais em 19% dos casos<sup>10</sup>. No entanto, a deterioração verificar-se-ia nas primeiras horas após a realização de PL e, de facto, a TC não mostrou sinais compatíveis com herniação cerebral. Outro evento

que causa deterioração clínica aguda é a rutura espontânea do abscesso cerebral para o ventrículo lateral adjacente<sup>5</sup>. Este evento, potencialmente fatal, é mais frequente em abscessos de disseminação hematogénea, de localização profunda, entre a substância branca e cinzenta<sup>11</sup>. A formação da cápsula do lado cortical do abscesso é mais completa que no lado ventricular, condicionando a rutura do abscesso para ventrículos laterais<sup>11</sup>. No entanto, a TC que a nossa doente realizou não mostrava os sinais de ventriculite difusa e de exsudado purulento intraventricular característicos<sup>11</sup>.

A localização do abscesso relaciona-se com a origem da infeção<sup>8</sup>. Os abscessos de origem hematogénea distribuem-se pelo território da artéria cerebral média e podem ser múltiplos. Neste caso, a RMN mostra uma lesão nesta localização, que pode resultar da confluência de dois abscessos. Para a pesquisa de possíveis focos de infeção, é essencial a realização de ecocardiograma cardíaco para identificação de endocardite bacteriana e cuidadosa observação da cavidade oral, ouvidos e nariz<sup>9</sup>. Apesar de não haver sinais de patologia dentária ativa, nem procedimentos dentários recentes, não se pode excluir a origem odontogénica do agente bacteriano, considerando que a simples escovagem dentária pode induzir a bacteriemia transitória em 38,5% dos casos<sup>12</sup>.

A identificação do agente etiológico é essencial para a orientação da terapêutica antimicrobiana<sup>13</sup>.

O método de identificação *nucleotide sequence analysis of the 16S ribosomal RNA gene* permitiu identificar o agente etiológico, essencial para a seleção apropriada da terapêutica antibiótica<sup>13</sup>. Embora este método não seja utilizado por rotina, deve ser utilizado sempre quando os resultados culturais são negativos<sup>13</sup>. Os agentes mais frequentes em crianças com CCC são do grupo de *Streptococcus anginosus* (52%), também conhecido por grupo *Streptococcus milleri*, que inclui as espécies: *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus* e *Streptococcus anginosus*<sup>14</sup>. Estes micro-organismos fazem parte da flora humana da cavidade oral e trato gastrointestinal e caracterizam-se pela sua capacidade de formação de abscessos<sup>15,16</sup>, tendo o *Streptococcus intermedius* maior tropismo para cérebro e fígado<sup>13</sup>. Os *Streptococcus anginosus* raramente causam endocardite<sup>13</sup>. Mais de 90% são sensíveis à penicilina, tendo o *Streptococcus intermedius* a mais baixa concentração inibitória mínima (0,037 mg/mL)<sup>17</sup>.

Deve ser sempre contactada a neurocirurgia<sup>19</sup>. Na maioria (75%) dos abscessos cerebrais é realizada intervenção neurocirúrgica, por aspiração com agulha ou excisão cirúrgica<sup>7</sup>. Neste caso, dada a pequena dimensão do abscesso (inferior a 2,5 cm de diâmetro), a sua localização profunda e o estado neurológico do doente, optou-se pela abordagem conservadora.

A antibioticoterapia deve ser orientada pela origem provável do abscesso e possíveis agentes envolvidos<sup>19</sup>. A terapêutica empírica iniciada para a meningite aguda bacteriana cobre os agentes mais



comuns de abscesso cerebral com cardiopatia congénita. A escolha inicial deve incluir uma cefalosporina de 3.ª geração e metronidazol, e vancomicina na presença de fatores de risco para infeção por *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente<sup>7</sup>. A via de administração deve ser endovenosa, uma vez que, por via oral, a concentração do fármaco no abscesso é menor<sup>19</sup>. As recomendações da duração são de 4 a 6 semanas, se o doente foi sujeito a intervenção cirúrgica, mas de 6 a 8 semanas, se a terapêutica foi apenas médica<sup>18</sup>. De qualquer forma a duração deve ser orientada pela evolução clínica e imagiológica<sup>19</sup>. A reavaliação imagiológica é obrigatória e preferencialmente com TC, uma vez que as alterações na RMN persistem por meses<sup>19</sup>. Não há recomendações específicas para a frequência da reavaliação imagiológica, pelo que geralmente é realizada às 48h após o diagnóstico e depois semanalmente, ou imediatamente se há alteração do estado clínico<sup>19</sup>.

A corticoterapia está indicada quando há efeito de massa significativo no exame de imagem e depressão do estado de consciência<sup>19</sup>. A convulsão ocorre em 25% dos casos<sup>9</sup>. A administração de antiepiléticos por rotina não está associada a diminuição da taxa de convulsões, pelo que a sua administração de forma profilática não está recomendada<sup>9,20</sup>.

É essencial o seguimento dos doentes com abscesso cerebral. A epilepsia é a sequela mais comum estimada em 16% a 30% e pode manifestar-se até três anos depois da ocorrência de abscesso<sup>21</sup>. Cerca de 70% dos doentes evoluem sem sequelas ou com sequelas neurológicas mínimas<sup>9</sup>. Pelo facto de esta doente não apresentar fatores de mau prognóstico (atraso diagnóstico, imunossupressão, rutura intraventricular do abscesso, etiologia fúngica e alteração do estado de consciência à admissão)<sup>1</sup>, o seguimento foi realizado durante dois anos e era esperado sem sequelas.

## / Bibliografia

- Bonfield CM, Sharma J, Dobson S. *Pediatric intracranial abscesses*. Journal of Infection. 2015. 7, S42-S46.
- Ez-Lloren XS, Nieto-Guevara SJ. *Brain abscess*. Handb Clin Neurol. 2013. 112, 1127-34.
- Frazier JL, Ahn E, Jallo GI. *Management of brain abscesses in children*. Neurosurg Focus. 2008. 24 (6):E8.
- Acar M, Sutcu M, Akturk H, et al. *Evaluation of Short-Term Neurological Outcomes in Children with Brain Abscesses*. Turk Neurosurg. 2016.
- Sheehan JP, Jane JA, Ray DK, Goodkin HP. *Brain abscess in children*. Neurosurg Focus. 2008. 24 (6):E6.
- Ozsürekli Y, Kara A, et al. *Brain abscess in childhood: a 28-year experience*. Turk J Pediatr. 2012. 54(2):144-9.
- Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. *Clinical characteristics and outcome of brain abscess: Systematic review and meta-analysis*. Neurology. 2014. 82(9):806-13.
- Southwick FS. *Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of brain abscess*. UpToDate. 2017. Consultado a 16/04/2017.
- Brouwer MC, van de Beek D. *Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscesses*. Curr Opin Infect Dis. 2017. 30(1):129-134.
- Nadvi SS, Nathoo N, van Dellen JR. *Lumbar puncture is dangerous in patients with brain abscess or subdural empyema*. S Afr Med J. 2000. 90(6):609-10.
- Takeshita M, Kawamata T, Izawa M, Hori T. *Prodromal signs and clinical factors influencing outcome in patients with intraventricular rupture of purulent brain abscess*. Neurosurgery. 2001. 48(2):310-6.
- Moazzam AA, Rajagopal SM, et al. *Intracranial bacterial infections of oral origin*. J Clin Neurosci. 2015. 22(5):800-6.
- Saito N, Hida A, et al. *Culture-negative brain abscess with Streptococcus intermedius infection with diagnosis established by direct nucleotide sequence analysis of the 16S ribosomal RNA gene*. Intern Med. 2012. 51(2):211-6.
- Atiq M, Ahmed US, Allana SS, Chishti KN. *Brain abscess in children*. Indian J Pediatr. 2006. 73(5):401-4.
- Mishra AK, Fournier PE. *The role of Streptococcus intermedius in brain abscess*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013. 32(4):477-83.
- Tran MP, Caldwell-McMillan M, Khalife W, Young VB. *Streptococcus intermedius causing infective endocarditis and abscesses: a report of three cases and review of the literature*. BMC Infect Dis. 2008. 8:154.
- Petti CA, Simmon KE, et al. *Culture-Negative intracerebral abscesses in children and adolescents from Streptococcus anginosus group infection: a case series*. Clin Infect Dis. 2008. 46(10):1578-8018.
- Southwick FS. *Treatment and prognosis of bacterial brain abscess*. UpToDate. 2017. Consultado a 16/04/2017.
- Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. *Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors*. Cochrane Database Syst Rev 2008. 2:CD004424.
- Chuang MJ, Chang WN, et al. *Predictors and long-term outcome of seizures after bacterial brain abscess*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=chuang2010+Predictors+and+long-term+outcome+of+seizures+after+bacterial+brain+abscess> 2010 Aug;81(8):91.