

Infective endocarditis due to *Haemophilus aphrophilus*: a case report

Endocardite infecciosa por Haemophilus aphrophilus: relato de caso

Ricardo M. Pereira¹, Fabio Bucarety², Antonia T. Tresoldi³

Resumo

Objetivo: Descrever o caso de uma criança com endocardite infecciosa causada por *Haemophilus aphrophilus*.

Descrição: Menino com febre e calafrios há 20 dias. À internação, apresentava-se febril, descorado e sem sinais de instabilidade hemodinâmica; à ausculta cardíaca, tinha sopro holossistólico em foco mitral. Os exames laboratoriais identificaram anemia (hemoglobina = 9,14 g/dL), leucócitos totais de 11.920 mm³, plaquetas de 250.000 mm³, velocidade de sedimentação das hemácias e proteína C reativa elevadas. O ecocardiograma revelou imagem em válvula mitral, sugestiva de vegetação. Com a hipótese de endocardite, foi iniciada antibioticoterapia com penicilina cristalina (200.000 UI/kg/dia) associada à gentamicina (4 mg/kg/dia). No terceiro dia de tratamento, foi identificado *Haemophilus aphrophilus* em hemoculturas, sendo então trocado o esquema antibiótico para ceftriaxona (100 mg/kg/dia). No 20º dia de internação, encontrava-se pálido, mas sem febre e sem outras queixas. Os exames mostravam hemoglobina = 7,0 g/dL, leucócitos = 2.190 mm³, plaquetas = 98.000 mm³, razão normatizada internacional = 1,95 e R = 1,89. Foi feita hipótese de reação adversa ao ceftriaxona, que foi substituído por ciprofloxacina, 20 mg/kg/dia, até completar 6 semanas de tratamento. Após 72 horas da troca, houve normalização dos exames. Durante seguimento ambulatorial, apresentou insuficiência mitral grave, sendo submetido a troca de válvula por prótese metálica 9 meses após quadro agudo. Há 3 anos encontra-se bem, em acompanhamento ambulatorial.

Comentários: É rara a identificação de agentes do grupo HACEK (*Haemophilus ssp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*) em crianças com endocardite infecciosa. O caso apresentado, sem fatores de risco relacionados a esses agentes, reafirma a necessidade de tentar sempre identificar o agente etiológico das endocardites para adequação do tratamento.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(2):178-180: *H. aphrophilus*, endocardite, ceftriaxona, ciprofloxacina, leucopenia, trombocitopenia, hipoprotrombinemia.

Abstract

Objective: To report the case of a child with infective endocarditis caused by *Haemophilus aphrophilus*.

Description: Boy with 20 days of fever and chills. On admission, he was febrile, pale and with no signs of hemodynamic instability; on cardiac auscultation, a mitral-related holosystolic murmur was observed. Laboratory examination identified anemia (hemoglobin = 9.14 g/dL), total leukocytes of 11,920 mm³, platelets of 250,000 mm³, elevated sedimentation velocity of red cells and elevated C-reactive protein. The echocardiogram revealed image on mitral valve, resembling vegetation. Considering endocarditis, antibiotic therapy was started with crystalline penicillin (200,000 UI/kg/day) in association with gentamicin (4 mg/kg/day). On the third day of treatment, *Haemophilus aphrophilus* was identified in the blood cultures and the antibiotic scheme was replaced with ceftriaxone (100 mg/kg/day). On the 20th day of evolution, the patient was pale but with no fever or other complaints. Examinations showed hemoglobin = 7.0 g/dL, leukocytes = 2,190 mm³, platelets = 98,000 mm³, international normalized ratio = 1.95 and R = 1.89. Considering the hypothesis of adverse reaction to ceftriaxone, a 6-week replacement treatment with ciprofloxacin (20 mg/kg/day) was started. Examination results normalized after 72 hours of the replacement therapy. During ambulatory follow-up, patient presented with severe mitral regurgitation, undergoing a valve replacement with a metallic prosthetic valve 9 months after acute event. Patient has done well throughout the 3-year ambulatory follow-up.

Comments: Identification of agents of the HACEK group (*Haemophilus ssp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* and *Kingella kingae*) in children with infective endocarditis is rare. This case report, with no HACEK agent-related risk factors, reinforces the need for identification of the etiological agent of endocarditis to ensure adequate treatment.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(2):178-180: *H. aphrophilus*, endocarditis, ceftriaxone, ciprofloxacin, leukopenia, thrombocytopenia, hypoprotrombinemia.

1. Doutor. Médico assistente, Enfermaria de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

2. Doutor. Professor assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), UNICAMP, Campinas, SP.

3. Professora associada, Departamento de Pediatria, FCM, UNICAMP, Campinas, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Pereira RM, Bucarety F, Tresoldi AT. Infective endocarditis due to *Haemophilus aphrophilus*: a case report. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84(2):178-180.

Artigo submetido em 11.07.07, aceito em 03.09.07.

doi:10.2223/JPED.1742

Introdução

A maior sobrevida dos pacientes portadores de cardiopatia congênita tem levado a um aumento da incidência de endocardite infecciosa (EI) nos últimos anos¹. Os principais agentes da EI são: (i) *Streptococcus* do grupo viridans (*S. milleri*, *S. mitior*, *S. salivarius*, *S. mutans* e *S. sanguis*), em especial nos pacientes com cardiopatia congênita; (ii) *Staphylococcus aureus*, que geralmente está associado ao uso de cateter venoso central e de drogas injetáveis; (iii) *Staphylococcus epidermidis*, que acomete geralmente pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca e recém-nascidos prematuros que fazem uso de cateter venoso central¹. Já as bactérias do grupo HACEK (*Haemophilus* spp, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*) são responsáveis por cerca de 3% das EI em adultos¹⁻³. Pela raridade, o objetivo deste trabalho é apresentar um caso de EI causada por *Haemophilus aphrophilus* em criança.

Descrição do caso

Menino de 12 anos de idade, com história de febre há 20 dias, acompanhada de episódios de calafrios e emagrecimento de 1 kg. Ao exame físico, apresentava-se febril (40 °C), descorado 1+/4+, boa perfusão periférica, frequência cardíaca = 112 bpm, frequência respiratória = 24 ipm e pressão arterial = 100 x 60 mmHg. À ausculta cardíaca, apresentava sopro holossistólico rude em foco mitral, com irradiação para todo o precórdio, o baço era palpável a 3 cm do rebordo costal esquerdo, endurecido 1+/4+. Na avaliação odontológica, os dentes foram considerados em bom estado geral, sem sinais de gengivite. O hemograma revelou hemoglobina (Hb) = 9,14 g/dL, hematócrito = 27,56%, leucócitos totais = 11.920 mm³ (9% bastonete, 72% segmentados, 7% linfócitos, 12% monócitos), plaquetas = 250.000 mm³, velocidade de sedimentação das hemácias = 120 mm, proteína C reativa = 15,6 mg/dL (valor de referência < 0,8 mg/dL) e urina I sem alterações. A radiografia de tórax era normal, e o ecocardiograma revelou imagem de 3 mm em face anterior de folheto anterior de válvula mitral, sugestiva de vegetação. Pela hipótese de EI, foram colhidas três amostras de hemocultura e iniciada antibioticoterapia com penicilina cristalina (200.000 UI/kg/dia) associada à gentamicina (4 mg/kg/dia). No terceiro dia de tratamento, nas três hemoculturas foi identificado *H. aphrophilus* sensível a cloranfenicol, ciprofloxacina e ceftriaxona, sendo então trocado o esquema antibiótico para ceftriaxona (100 mg/kg/dia). A partir do oitavo dia de tratamento, o paciente permaneceu afebril. No 20º dia de internação, encontrava-se pálido, mas sem febre e sem outras queixas. Os exames de triagem mostravam Hb = 7,0 g/dL, leucócitos = 2.190 mm³, plaquetas = 98.000 mm³, razão normatizada internacional = 1,95 e R = 1,89. Como não apresentava outro fator de risco (o acesso venoso foi sempre periférico), foi aventada a hipótese de reação adversa ao ceftriaxona, que foi substituído por ciprofloxacina (20 mg/kg/dia) até completar 6 semanas de tratamento. Após 72 horas

de troca do esquema, houve normalização da leucometria, da contagem de plaquetas e da coagulação. Durante a internação, realizou ecocardiograma quinzenal, que evidenciou diminuição progressiva da vegetação, apresentando insuficiência mitral grave no último exame. Após completar a antibioticoterapia, recebeu alta para acompanhamento ambulatorial. Pela insuficiência mitral grave, foi submetido a troca de válvula por prótese metálica 9 meses após alta, sem intercorrências. Há 3 anos encontra-se bem, em acompanhamento ambulatorial.

Foi obtido o consentimento livre e esclarecido, por escrito, da responsável pelo paciente.

Comentários

As bactérias do grupo HACEK são bacilos gram-negativos da flora normal da orofaringe. Uma vez que podem ser encontradas na placa bacteriana e na gengiva, a manipulação dentária pode preceder o quadro infeccioso, assim como infecções de vias aéreas superiores³⁻⁵. Foi descrita EI por *H. aphrophilus* após colocação de *piercing* na língua em paciente portador de cardiopatia congênita⁶.

São bactérias de crescimento lento e necessitam de meios especiais de cultura para sua identificação⁷. Em uma casuística de 46 casos de EI causadas por microorganismos do grupo HACEK, o tempo médio para positividade das hemoculturas foi de 3,4 dias⁷.

Feder et al., em uma revisão de literatura, encontraram 36 casos de pacientes pediátricos com EI causada por bactérias do grupo HACEK (13 *H. parainfluenzae*, 13 *K. kingae*, cinco *A. actinomycetemcomitans*, quatro *H. aphrophilus*, um *C. hominis*), sendo que 60% dos casos apresentavam alteração cardíaca prévia².

O tratamento recomendado para EI causada por bactérias do grupo HACEK é uma cefalosporina de terceira geração por um período de 4 semanas para válvulas nativas e 6 semanas para próteses^{2,3,8}. Uma alternativa é o uso de fluorquinolonas, em especial ciprofloxacina, por apresentarem propriedades farmacocinéticas que permitem a erradicação das bactérias de próteses⁸.

O paciente relatado não apresentava os fatores de risco descritos para infecção por bactérias do grupo HACEK, já que não tinha alteração cardíaca prévia, nem doença periodontal ou manipulação dentária anterior. Mesmo sem os fatores de risco conhecidos e sendo a bactéria (*H. aphrophilus*) de flora oral, esta deve ter sido a porta de entrada. Esse fato reafirma a necessidade de se tentar sempre identificar o agente etiológico das EI para que o tratamento seja adequado.

Digna de nota foi a provável reação adversa ao ceftriaxona. Alterações hematológicas graves, incluindo óbitos, já foram associadas ao uso de ceftriaxona, especialmente anemia hemolítica, na qual já se demonstrou a presença de anticorpos anticeftriaxona⁹. A trombocitopenia e a

hipoprotrombinemia também já foram associadas à ceftriaxona^{9,10}. Embora no presente caso não tenham sido pesquisados anticorpos específicos à ceftriaxona, a recuperação completa dos exames do paciente após a suspensão da droga sugere fortemente a possibilidade de uma reação adversa à ceftriaxona.

Referências

1. Starke JR. Infective endocarditis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmier GJ, Kaplan SL. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 355-80.
2. Feder HM Jr., Roberts JC, Salazar JC, Leopold HB, Toro-Salazar O. [HACEK endocarditis in infants and children: two cases and a literature review](#). *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22:557-62.
3. Brouqui P, Raoult D. [Endocarditis due to rare and fastidious bacteria](#). *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:177-207.
4. Huang ST, Lee HC, Lee NY, Liu KH, Ko WC. [Clinical characteristics of invasive Haemophilus aphrophilus infections](#). *J Microbiol Immunol Infect*. 2005;38:271-6.
5. Bieger RC, Brewer NS, Washington JA 2nd. [Haemophilus aphrophilus: a microbiologic and clinical review and report of 42 cases](#). *Medicine (Baltimore)*. 1978;57:345-55.
6. Akhondi H, Rahimi AR. [Haemophilus aphrophilus endocarditis after tongue piercing](#). *Emerg Infect Dis*. 2002;8:850-1.
7. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. [Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms](#). *Annu Rev Med*. 1997;48:25-33.
8. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. [Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America](#). *Circulation*. 2005;111:e 394-434.
9. Grossjohann B, Eichler P, Greinacher A, Santoso S, Kroll H. [Ceftriaxone causes drug-induced immune thrombocytopenia and hemolytic anemia: characterization of targets on platelets and red blood cells](#). *Transfusion*. 2004;44:1033-40.
10. Agnelli G, Del Favero A, Parise P, Guerciolini R, Pasticci B, Nenci GG, et al. [Cephalosporin-induced hypoprothrombinemia: is the N-methylthiotetrazole side chain the culprit?](#) *Antimicrob Agent Chemother*. 1986;29:1108-9.

Correspondência:

Ricardo Mendes Pereira
 Rua Dr. Ruy Vicente de Mello, 240
 Cidade Universitária, Barão Geraldo
 CEP 13084-745 – Campinas, SP
 E-mail: ricardom.p@uol.com.br