

# SEPSIS SEVER CU MRSA LA O PACIENTĂ IMUNODEPRIMATĂ PRIN LES ȘI CORTICOTERAPIE. ROLUL METASTAZELOR SEPTICE OSOASE ÎN STABILIREA UNEI DURATE ADECVATE A ANTIBIOTICOTERAPIEI

Cristina Popescu<sup>1</sup>, Adriana Paise<sup>1</sup>, Victoria Aramă<sup>1</sup>, Violeta Molagic<sup>1</sup>, M. Chiotan<sup>1</sup>, Argentina Petre<sup>1</sup>, Georgeta Popa<sup>1</sup>, M. Ionescu<sup>1</sup>, Daniela Munteanu<sup>1</sup>, Magda Pârvu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institutul Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș", București

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Colentina, București

## Cuvinte cheie

MRSA, spondilodiscită

Prezentăm cazul unei paciente cu lupus eritematos sistemic în tratament cronic cortizonic, care dezvoltă un sepsis sever cu stafilococ auriu meticilino-rezistent după un abces sternocleidomastoidian drept. După două luni de tratament antibiotic prezintă la 10 zile de la oprirea acestuia dureri lombare importante iar radiografia de coloană ridică suspiciunea de spondilodiscită stafilococică, deși anterior nu se semnalase afectare osoasă în cadrul sepsisului.

S-a reluat antibioticoterapia, până la o durată totală de 4 luni. După o lună de tratament antibiotic (cu evoluție clinică și biologică favorabilă), pacienta a fost transferată într-un serviciu ortopedic pentru intervenție chirurgicală. Pacienta a fost retransferată în clinica noastră pentru continuarea terapiei antibiotice. Evoluția a fost favorabilă. Cazul ne-a demonstrat pe de o parte importanța scintigrafiei osoase în screeningul metastazelor septice în infecțiile sistemice stafilococice și pe de altă parte necesitatea evaluării duratei antibioticoterapiei în sepsis în funcție de factorii de teren.

## Keywords

staphylococci, spondylodiscitis

## Severe sepsis to a female patient with MRSA

We present the case of a 50-years female patient with systemic lupus erythematosus with long-term corticoid treatment who developed severe sepsis with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* after a sternocleidomastoidian abcess. She was treated for two months but ten days after the antibiotic therapy was stopped, the patient complained about sever back pain and the vertebral radiography was suggestive for staphylococcal spondylodiscitis, although there was no sign of bone infection before. She received four months of antibiotic therapy. After 30 days of favourable outcome, the patient was transferred to an orthopaedic hospital for surgical intervention. The patient have continued the antibiotic treatment in our clinic, with favourable response. This case proves the importance of bone scintigraphy in the screening of septic metastasis in staphylococcal systemic infections.

## I. Introducere

Spondilodiscita (SD) sau osteomielite vertebrală este un proces inflamator de cauză infecțioasă, care afectează discul intervertebral și corpurile vertebrale adiacente și se poate însoți de abces epidural. SD reprezintă numai 2-7% (1) din pacienții cu osteomielită, dar ridică probleme importante de diagnostic și tratament. Ea apare de două ori mai frecvent la femei decât la bărbați

(1), afectând de regulă pacienții de peste 50 de ani. Cele mai frecvente localizări sunt cea lombară și cea toracală.

Infecția are de cele mai multe ori origine hematogenă, dar se poate produce și prin inoculare directă la locul unei manevre invazive spinale (discografie, injecții epidurale) sau prin contiguitate de la un focar septic de vecinătate. În infecțiile hematogene, punctul de plecare poate fi reprezentat de un focar la nivelul pielii și țesuturilor moi, tractului

uro-genital, arborelui respirator, endocardului sau unei flebite de cateter.<sup>(2,3)</sup>

### 1. Factori predispozanți

Factorii predispozanti pentru SD sunt: boli osteo-articulare (artrita reumatoidă, artrita reactivă, antecedente de fracturi de coloană vertebrală, proceduri invazive anterioare pe coloană), boli sistemice (colagenoze, diabet zaharat, boli cronice hepatice sau renale), alte cauze de imunodepresie. Mai sunt citate în literatură ca factori predispozanti pt SD: endocardita infecțioasă, toxicomania iv. și manevrele invazive uro-genitale.<sup>(1,2,3)</sup>

### 2. Etiologie

Principalii agenți patogeni ai SD sunt cocii Gram pozitivi (stafilococii, streptococii) și enterobacteriaceele. *Mycobacterium tuberculosis* și *Brucella* spp trebuie luate în considerare ca etiologii posibile în zonele endemice. Mai trebuie avute în vedere bacteriile anaerobe și fungi precum și infecții poli-microbiene, asociate în special toxicomaniei iv și intervențiilor chirurgicale spinale.

*Staphylococcus aureus* este un agent patogen frecvent implicat atât în infecții nosocomiale cât și în cele comunitare. Majoritatea studiilor europene apreciază că 20-40% din tulpinile de stafilococi aurii implicate în SD sunt metilino-rezistente (MRSA) sau multidrog-rezistente (MDR). Un studiu efectuat în clinica noastră pe 589 tulpini a arătat că în 2006 rata globală de metilino-rezistență era de 16%, ea ajungând la 23% în cazul tulpinilor invazive izolate din hemoculturi.

**3. Tabloul clinic** este relativ nespecific: dureri locale, însoțite de scăderea mobilității coloanei, alterarea stării generale, subfebrilități (febra poate lipsi în absența altui focar septic); deficitel neurologice sunt de obicei tardive, dar în 15% din cazuri ele apar încă de la debut. Biologic se constată sindrom inflamator, cu sau fără leucocitoză. Hemoculturile sunt inconstant pozitive.

### 4. Diagnostic

Dignosticul SD implică un indice înalt de suspiciune la pacientul cu factori de risc și cu simptomatologie compatibilă. Pentru stabilirea etiologiei se recomandă efectuarea de hemoculturi, culturi din orice focar septic identificabil sau din focarul septic vertebral. Extensia procesului infecțios se stabilește imagistic; dintre toate metodele de evaluare osoasă, RMN rămâne de elecție în stabilirea diagnosticului precoce și în aprecierea afectării țesuturilor moi de

vecinătate. CT poate fi utilă atât ca screening cât și în ghidarea procedurilor intervenționale. Acesta nu reușește însă să aprecieze corect leziunile incipiente și nici extensia infecției. Radiografia standard identifică patologia vertebrală cronică, însă este inutilă în examinarea inițială, vizualizând doar modificările extinse și severe, de obicei în stadii tardive ale infecției.

Dignosticul diferențial include: modificări degenerative ale discurilor intervertebrale, hernii discale mari, modificări postoperatorii (țesut de granulație la locul unei intervenții spinale anterioare), spondilartropatii, metastaze vertebrale.

**5. Complicațiile** cele mai frecvente sunt: deformările coloanei, sechelele neurologice și durerile recurente; complicațiile infecțioase includ abcese epidurale, paravertebrale sau ale țesuturilor de vecinătate; bacteriemie; recăderi; fistule.

### 6. Tratament

#### a. Tratamentul etiologic

În SD de etiologie neprecizată, antibioticoterapia "de primă intenție" se adresează bacteriilor frecvent implicate: stafilococii, streptococii și BGN. Majoritatea ghidurilor terapeutice recomandă asocieri de oxacilină sau clindamicină sau vancomicină (când suspiciunăm MRSA) cu fluorquinolone sau cefalosporine de generația a treia<sup>(5)</sup>. În absența corecției chirurgicale, durata medie a antibioticoterapiei este cuprinsă între 3 și 6 luni.

#### b. Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical este indicat în următoarele situații: eșecul tratamentului medical care constă în menținerea simptomatologiei după 7 zile de la inițierea unei antibioticoterapii corecte; necesitatea efectuării unei biopsii deschise în vederea stabilirii etiologiei; agravarea deficitelor neurologice sub terapie conservatoare; apariția unor complicații cum ar fi abcese masive cu sepsis sau distrucție osoasă importantă care îngreunează penetrarea locală a antibioticului.

În SD mortalitatea variază între 2-12%, iar complicațiile și sechelele neurologice pot surveni la 13-40% din pacienți, în special la diabetici sau la cei cu boli sistemice.<sup>(4)</sup>

## II. Prezentare de caz

### 1. Evaluare inițială

Prezentăm cazul unei paciente de sex feminin,

în vârstă de 50 de ani, cunoscută cu lupus eritematos sistemic (LES) și corticoterapie cronică, care se internează în serviciul de reumatologie care-i monitoriza suferința de fond, în a 7-a zi de boală acută febrilă, ce asocia astenie fizică, senzație de sufocare și apariția unei formațiuni tumorale laterocervicale drepte. Ambulator primise tratament cu claritromicină, 1g/zi, fără ameliorare.

La examenul obiectiv:

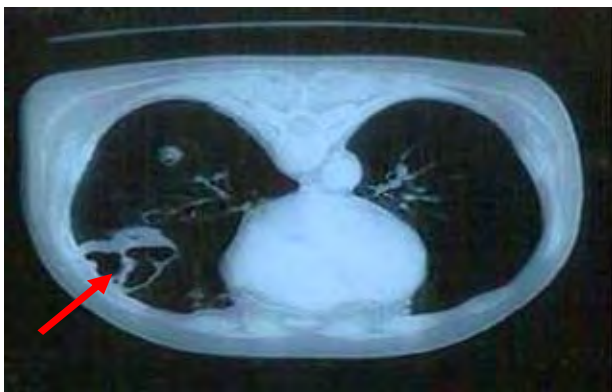
- SIRS: (febrilă – 40°C, tahicardică, polipneică),
- formațiune tumorală laterocervicală dreaptă, cu elemente inflamatorii tegumentare, dureroasă, fluctuantă
- raluri crepitante diseminate în ambele câmpuri pulmonare

**Consultul de boli infecțioase** efectuat recomandă:

- CT pentru gât și torace
- consult chirurgical și evacuare în eventualitatea în care formațiunea era o colecție purulentă
- inițiere de urgență a unei scheme de antibioticoterapie “acoperitoare” – propunându-se imipenem și vancomicină cu doze adaptate clearance-ului la creatinină
- prelevate bacteriologice: hemoculturi, culturi din focarul septic din părți moi, culturi din spută.

Efectuarea în urgență a CT (figura 1) evidențiază un abces voluminos de sternocleidomastoidian drept, care se întindea până în torace și împingea vârful pulmonului drept, pe care nu-l afecta. De asemenea se identifică numeroase focare bronhopneumonice sugestive pentru etiologia stafilococică, care fuseseră evidențiate și pe radiografia standard.

După drenarea chirurgicală a abcesului, pacienta se transferă în Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș” (INBIMB) București.



**Figura 1** Abces de sternocleidomastoidian

## 2. Prima internare în INBIMB

După 24h, în hemocultură, spută și în puroiul extras din abcesul sternocleidomastoidian s-a izolat stafilococ auriu metilino-rezistent, rezistent la macrolide, sensibil la clindamicină (test D negativ), la fluorochinolone, rifampicină și glicopeptide. Se renunță la administrarea imipenem și se asociază la vancomicină, clindamicină și ciprofloxacina.

Se diagnostică de asemeni insuficiență multiplă de organ:

- insuficiență renală – oligurie și creatinină 4,2 mg%
- tulburări de coagulare – indice de protrombină 45% cu număr de trombocite de 85.000/mm<sup>3</sup>
- șoc septic – dependență de dopamină timp de 48 ore
- bronhopneumonie cu sindrom de detresă respiratorie acută (fig.2)

Se exclude o endocardită bacteriană prin ecografie transtoracică și transesofagiană.

**Diagnosticul inițial** a fost: *Sepsis sever cu stafilococ auriu metilino-rezistent, cu punct de plecare probabil cutanat, cu metastaze septice multiple: abces de sternocleidomastoidian și bronhopneumonie, cu insuficiențe multiple de organ: insuficiență acută renală, tulburări de coagulare și șoc septic pe fond de lupus eritematos sistemic în tratament cronic cu cortizon.*



**Figura 2** Bronhopneumonie dreaptă

Antibioticoterapia inițiată a fost continuată timp de 6 săptămâni. Insuficiențele de organ s-au remis în primele 48 ore.

Din ultima săptămână de antibioticoterapie, pacienta a început să acuze discrete dureri la nivelul coloanei lombare, accentuate la mers, care au fost corelate cu oprirea tratamentului cortizonic. Radiografia standard de coloană lombară evidențiază osteoporoză incipientă difuză, fără alte modificări. Se reia metilprednisolon la doză de 32 mg/zi și simptomatologia se ameliorează.

Pacienta se externează după 6 săptămâni de tratament antibiotic, afebrilă, fără sindrom inflamator biologic și cu toate insuficiențele organice amintite, remise.

### 3. A doua internare în INBIMB

După 10 zile de la oprirea antibioticului, pacienta revine cu febră, frison, dureri intense la nivelul coloanei vertebrale lombare, dispariția lordozei fiziologice, imposibilitatea deplasării, modificări de sensibilitate la nivelul ambelor membre inferioare. Radiografia de coloană evidențiază fracturi și tasări vertebrale T11-T12, pe fond de modificări osteoporotice la acest nivel. Se efectuează RMN de coloană care arată spondilodiscită T11-L1, cu abcese locale (paravertebral și epidural). Se reia tratamentul antibiotic cu clindamicină, ciprofloxacină și vancomicină. Pacienta a fost imobilizată la pat. În urma consulturilor interdisciplinare (ortopedic și neurochirurgical), după încă o lună de antibioti-



Figura 3 Spondilodiscită

coterapie, pacienta este transferată într-un serviciu de ortopedie unde se evacuează colecțiile purulente vertebrale și se practică osteosinteza.

Se continuă încă două luni tratamentul antibiotic amintit, cu evoluție favorabilă.

Pacienta se externează după trei luni de antibioticoterapie cu recomandarea de a continua ambulator clindamicină și ciprofloxacină încă două luni. Evoluția a fost favorabilă, fără sechele, cu reluarea mersului.

### III. Discuții

Problemele puse de acest caz au fost legate în special de durata tratamentului antibiotic. Din inventarierea focarelor septice inițiale a lipsit o scintigramă osoasă care ar fi putut pe de o parte evidenția leziuni anterior manifestărilor clinice și pe de alta, ar fi putut stabili durata corectă a terapiei cu antibiotice.<sup>(6)</sup>

În plus, imposibilitatea efectuării de rutină a unui RMN de coloană în momentul apariției durerilor lombare (în condițiile absenței sindromului inflamator biologic și a modificărilor sugestive pe radiografia standard) nu a diagnosticat la timp o spondilodiscită stafilococică. Oprirea tratamentului antibiotic și reluarea terapiei cortizonice au determinat continuarea procesului septic la nivel vertebral.

Durata tratamentului cu antibiotice este de două săptămâni după eradicarea chirurgicală a focarului septic și ajunge la 4-6 luni în cazul în care nu se practică drenaj chirurgical.

Pacienta amintită a ridicat probleme de diagnostic diferențial legate în special de manifestările clinice din cadrul bolii de fond – întreruperea cortizonului în faza inițială a sepsisului - ceea ce ar fi putut explica simptomatologia. În plus pacienta asocia sindrom reumatoid care s-a remis după reluarea metilprednisolonului, determinându-ne astfel să atribuim durerile osoase, bolii de fond.<sup>(7)</sup>

### IV. Concluzii

1. Neefectuarea scintigrafiei osoase poate lăsa incompletă inventarierea metastazelor septice stafilococice.

2. Efectuarea unui RMN de coloană se impune în cazul sepsisului stafilococic în momentul apariției unei simptomatologii asociind dureri lombare, chiar în absența modificărilor radiologice sau a sindromului inflamator

3. În infecțiile sistemice stafilococice, durata

terapiei antibiotice trebuie adaptată în funcție de factorii de teren și de localizarea metastazelor septice, putând depăși 6 luni în cazul afectărilor septice osoase.

4. Drenajul chirurgical al colecțiilor purulente osoase scurtează durata tratamentului antibiotic și fac posibilă mobilizarea precoce.

## BIBLIOGRAFIE

1. **James D LeClair, A Orlando Ortiz, Gregg Zoarski** -Spondylodiskitis, eMedicine Specialties, Radiology, Brain/Spine, 22 martie 2007
2. **Honan M, White GW, Eisenberg GM.** - Spontaneous infectious discitis in adults. Am J Med. 1996;100:85-89
3. **Mader JT, Shirliff M, Calhoun JH.**- Staging and staging application osteomyelitis. Clin Infect Dis. 1997;25:1303-1309
4. **Federico C Vinas, Richard Rhodes, Amy Stumpf** - Spinal Infections, eMedicine Specialties, Orthopedic Surgery, 9 mai 2003
5. **Ronald R De Wald, Vincent Arlet, Allen L. Carl, Michael L. O' Brian** -Spinal Deformities, Comprehensive Text, 2004
6. **Buhl T; Stentzer K; Hede A; Kjaer A; Hesse B** - Bone infection in patients suspected of complicating osteomyelitis: the diagnostic value of dual isotope bone-granulocyte scintigraphy in Clin Physiol Funct Imaging, 2005;25(1):20-26
7. **X Bosch, A Guilbert, L Pallarés** - Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients - Lupus, Vol. 15, No. 9, 584-589 (2006)