



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM INFECTOLOGIA

**CEPA HIPERVIRULENTA DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE CAUSANDO
MÚLTIPLOS ABSCESSOS: UM RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de
Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito
parcial para a obtenção do título de especialista em Infectologia

Autor: Vítor Uberti dos Santos

Orientador: Alexandre Prehn Zavascki

Porto Alegre

Fevereiro 2024

CIP - Catalogação na Publicação

Uberti dos Santos, Víctor
CEPA HIPERVIRULENTE DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE
CAUSANDO ABSCESSO HEPÁTICO COM DISSEMINAÇÃO
HEMATOGÊNICA PARA SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UM RELATO
DE CASO / Víctor Uberti dos Santos. -- 2024.
9 f.
Orientador: Alexandre Prehn Zavascki.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência
Médica Infectologia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Klebsiella pneumoniae. 2. Hipervirulência. 3.
Abscesso hepático. I. Prehn Zavascki, Alexandre,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria bacilo gram-negativo da ordem Enterobacterales descrita inicialmente em 1882 por Friedlander (1). Essa cepa, usualmente referida como “clássica” - cKP, ao longo dos anos, se estabeleceu como agente etiológico de grande importância, dado sua capacidade de adquirir e acumular mecanismos de resistência. Em meados dos anos 80, novos relatos de caso na Ásia descreveram a emergência de uma nova cepa, hipervirulenta – hvKP, com características fenotípicas distintas e comportamento mais agressivo no hospedeiro, especialmente com sua capacidade de disseminação hematogênica mesmo na ausência de fatores de risco para tal (2).

Neste relato será discutido o caso de uma paciente de 57 anos com diagnóstico inicial de abscesso hepático piogênico por *K. pneumoniae*, que evoluiu com disseminação hematogênica a despeito de terapia antimicrobiana guiada. Diagnóstico de ventriculite, meningite, espondilodiscite e mielite com abscesso intramedular foi realizado com ressonância magnética (RM) de sistema nervoso central (SNC) e neuroeixo. Testes fenotípicos e exames moleculares confirmaram cepa hipervirulenta. A despeito de grande inóculo bacteriano, paciente apresentou boa evolução com tratamento conservador de 8 semanas com carbapenêmico em monoterapia.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*, cepa hipervirulenta, sorotipo K1

INTRODUÇÃO

Dado sua capacidade de adquirir e acumular mecanismos de resistência, a OMS coloca, desde 2017, a *Klebsiella pneumoniae* na lista de patógenos prioritários para desenvolvimento de novos antimicrobianos (3). Essa cepa, referida como “cepa clássica”, vem se tornando muito relevante no cenário global, visto sua capacidade de causar doença extensa e pela escassez de terapias adequadas em cepas produtoras de Beta-Lactamases, especialmente Carbapenemases.

Além da capacidade de aquisição e manutenção de mecanismos de resistência, a *Klebsiella pneumoniae* possui também diversos outros fatores de virulência, sendo os principais a produção de capsídeo, parede celular com Lipopolissacarídeos, Sideroforos e Fimbria. Modificações nesses fatores influenciam a capacidade da cepa de evadir o sistema imune (4)

Com transformações principalmente em sideróforos e capsídeos, uma cepa mais virulenta - hvKP, com capacidade de ignorar as defesas do hospedeiro saudável e se disseminar para sítios não comumente vistos, como endoftalmite e sistema nervoso central - SNC, começou a ser descrita nos anos 80 (2). Durante os anos foram relatados casos na América do Norte, Europa e, em 2014, pela primeira vez no Brasil (5) .

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente de 57 anos, mulher, previamente hígida, foi internada em hospital externo por quadro de vômitos, dor abdominal e febre (39.0°C) nas últimas 72 horas. Na chegada mostrava-se com leucograma que sugeria infecção bacteriana e marcadores inflamatórios elevados. Tomografia computadorizada (TC) de abdome revelou abscesso hepático e as hemoculturas identificaram *K. pneumoniae* multissensível. Foi iniciado tratamento com Ampicilina/Sulbactam, posteriormente escalonado para Piperacilina/Tazobactam e Vancomicina por persistência da febre. No D25 de internação, mantinha-se febril e evoluiu com sinais meníngeos, dor lombar e paraplegia, sendo então transferida ao nosso hospital para investigação e manejo.

Foi admitida diretamente na unidade intensiva por alteração do nível de consciência e sepsis, sendo realizada RM de crânio e neuroeixo, evidenciando ventriculite com abscesso ventricular (imagem 1), meningite, espondilodiscite de T7-T8 e mielite com abscesso intramedular (imagem 2). Prosseguido então com punção lombar, com pressão de abertura de 30cm H₂O e análise do líquido cerebrospinal com 31.139 leucócitos/dL (90% neutrófilos), proteinorraquia de 899 mg/dL e glicorraquia de 26mg/d. Confirmado abscesso hepático com TC de Abdome (imagem 3).

A cultura de bactérias do líquido e hemoculturas da chegada identificaram *K. pneumoniae*. O perfil de suscetibilidade, entretanto, demonstrou-se diferente da bactéria inicialmente identificada em outro hospital, com resistência às penicilinas (Piperacilina/Tazobactam, Amoxicilina/Clavulanato), sensibilidade aumentando exposição às cefalosporinas testadas (Cefepime, Ceftazidima, Cefuroxima) e sensibilidade ao Meropenem. Foi então instituído então tratamento com Meropenem 6 gramas ao dia e Dexametasona em altas doses.

A suspeita clínica de cepa hipervirulenta, dado a evolução fugaz do quadro e acometimento hepático e de SNC, motivou realização de teste fenotípico - String Test positivo, que foi confirmado posteriormente por RT-PCR da amostra (identificados genes *iucA*, *peg-344*, *rmpA*, e *rmpA2*).

Dado a grande quantidade de inócuo bacteriano em SNC e preocupação quanto capacidade de resolução de foco infeccioso com terapia medicamentosa exclusiva, realizou-se discussão com equipe da neurocirurgia e foi optado por manter tratamento conservador com Meropenem em monoterapia. Não apresentou novos eventos infecciosos ou efeitos colaterais

com a terapia prolongada com carbapenêmico durante a internação. Apesar de boa evolução clínica, queda dos marcadores inflamatórios e resolução da dor lombar, permaneceu com paraplegia severa. Novas RM de crânio e neuroeixo revelaram melhora parcial, porém expressiva das coleções e lesões. O tratamento foi suspenso em D56 e paciente recebeu alta hospitalar.

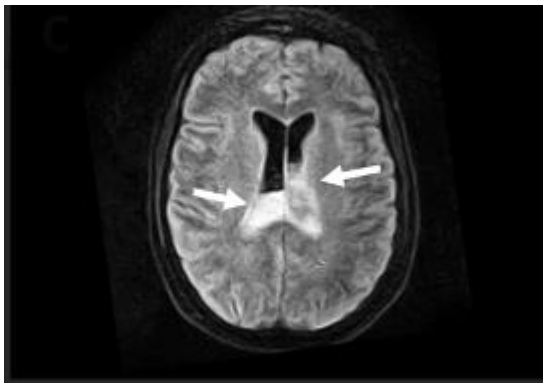


Imagem 1

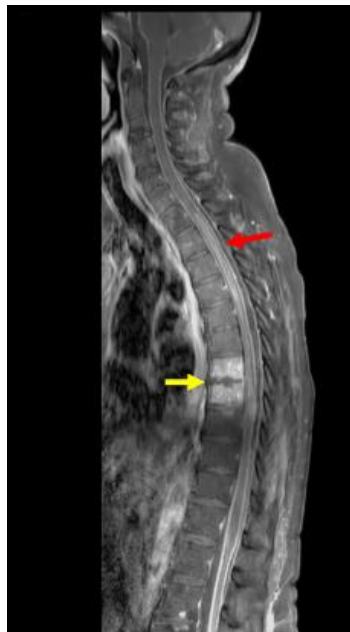


Imagem 2



Imagem 3

DISCUSSÃO

Visto sua capacidade de acumular mecanismos de resistência, especialmente na aquisição de genes para carbapenemases, a *K. pneumoniae* se estabeleceu como agente etiológico de grande importância para a saúde no mundo. A expressão desses genes, que conferem fenótipo de resistência, apesar de dificultar o tratamento por limitação de opções terapêuticas, pouco influenciam nos fatores de virulência da cepa (6). Dentre esses fatores, os que mais contribuem para a característica da cepa hipervirulenta descrita são suas diferenças na produção de capsídeo e sideróforos (7) .

Essa cepa é frequentemente relatada em Taiwan e países do sudeste da Ásia, com o primeiro relato no Brasil descrito em 2014. Ela infecta indivíduos saudáveis ou com comorbidades, principalmente Diabetes, provenientes da comunidade, diferentemente da cepa clássica, que acomete indivíduos imunocomprometidos e que acessam sistemas de saúde com frequência (5)

A principal característica da hvKP é a hiperprodução de capsídeo sorotipo K1 ou K2, que confere seu fenótipo de hiperviscosidade. As cepas clássicas podem expressar mais de 70 sorotipos de capsídeos, sendo o K1 e K2 os mais virulentos. A presença de uma cápsula mais espessa permite a cepa a escapar de mecanismos imunes como opsonização, ativação de interleucinas e fagocitose (7) (8). A expressão de 2 reguladores: regulator of mucoid phenotype A (rmpA) e rmpA2, identificados no caso, é a principal característica genotípica da hvKP, apesar de que ocasionalmente outros genes como rcsA (regulation of capsule synthesis A) e rcsB também podem aumentar a produção capsular (9).

Outra característica comum entre as cepas é a capacidade de produzir e secretar sideróforos, moléculas com afinidade pelo ferro, um recurso necessário para patogênese da bactéria, porém escasso no ambiente de infecção em um hospedeiro humano. Ambas as cepas produzem enterobactin, um sideróforo de alta afinidade, porém facilmente neutralizado na presença de lipocalina-2, molécula produzida pelos neutrófilos do hospedeiro. A hvKP se diferencia pela sua capacidade de produção de diferentes sideróforos, tornando possível disseminação para sítios variados de infecção (10)

A identificação do sideróforo presente na cepa é feita pelo sequenciamento genômico. Nesse relato de caso, foi identificado o gene iucA, que codifica o aerobactin, um sideróforo

presente em somente 6% dos isolados da cepa clássica, mas em quase todas as cepas hipervirulentas (7). É interessante ressaltar que a presença de aerobactin sempre vem acompanhada do capsídeo sorotipo K1, uma vez que o gene *rmpA* e genes *iucABCD* são carreados pelo mesmo plasmídeo (11).

Não foram identificados genes relacionados e expressão de fímbrias nessa cepa. As fímbrias 1 e 3 são as mais estudadas na *K. pneumoniae* dado a sua relação com a capacidade da espécie em formação de biofilme. Quando expressas, as fímbrias ampliam o potencial da espécie em se aderir a superfícies, mas também aumentam a resposta imune por fagocitose do hospedeiro (especialmente a tipo 1) (12). A ausência de genes para produção de fímbrias na cepa desse caso pode estar relacionada a dificuldade de clearance do inóculo bacteriano.

A análise do perfil de suscetibilidade da cepa identificada no caso permite inferir a presença da serinobetalactamase OXA-1, pela resistência às penicilinas, e outra ESBL pela diminuição de suscetibilidade às cefalosporinas (13). A ausência da definição dos mecanismos de resistência por métodos genotípicos, assim como a falta de identificação do complexo clonal da *K. pneumoniae*, são limitações desse relato.

É necessário suspeitar dessa síndrome clínica quando se encontra um paciente com abscesso hepático primário por *K. pneumoniae*, visto que sua identificação rápida causa investigação precoce de SNC e outros possíveis focos de infecção. Apesar de evolução parcialmente favorável com monoterapia com Meropenem, recomenda-se discussão individualizada sobre drenagem e controle de focos infecciosos, uma vez que pode ser um ponto essencial para um melhor desfecho.

REFERÊNCIAS

1. Friedlaender C. Ueber die Schizomyceten bei der acuten fibrösen Pneumonie. Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med. 1º de fevereiro de 1882;87(2):319–24.
2. Liu YC, Cheng DL, Lin CL. Klebsiella pneumoniae Liver Abscess Associated With Septic Endophthalmitis. Arch Intern Med. 1º de outubro de 1986;146(10):1913–6.
3. List of bacteria for which new antibiotics are urgently needed by WHO [Internet]. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
4. Khaertynov KS, Anokhin VA, Rizvanov AA, Davidyuk YN, Semyenova DR, Lubin SA, et al. Virulence Factors and Antibiotic Resistance of Klebsiella pneumoniae Strains Isolated From Neonates With Sepsis. Front Med [Internet]. 2018;5. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00225>
5. Coutinho RL, Visconde MF, Descio FJ, Nicoletti AG, Pinto FC, da Silva ACR, et al. Community-acquired invasive liver abscess syndrome caused by a K1 serotype Klebsiella pneumoniae isolate in Brazil: a case report of hypervirulent ST23. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109:970–1.
6. Lee CR, Lee JH, Park KS, Jeon JH, Kim YB, Cha CJ, et al. Antimicrobial Resistance of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae: Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2017;7. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2017.00483>
7. Paczosa Michelle K., Meccas Joan. Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense. Microbiol Mol Biol Rev. 15 de junho de 2016;80(3):629–61.
8. Catalán-Nájera JC, Garza-Ramos U, Barrios-Camacho H. Hypervirulence and hypermucoviscosity: two different but complementary Klebsiella spp. phenotypes? Virulence. 2017;8(7):1111–23.
9. Yu WL, Ko WC, Cheng KC, Lee HC, Ke DS, Lee CC, et al. Association between rmpA and magA Genes and Clinical Syndromes Caused by Klebsiella pneumoniae in Taiwan. Clin Infect Dis. 15 de maio de 2006;42(10):1351–8.

10. Russo TA, Shon AS, Beanan JM, Olson R, MacDonald U, Pomakov AO, et al. Hypervirulent *K. pneumoniae* secretes more and more active iron-acquisition molecules than “classical” *K. pneumoniae* thereby enhancing its virulence. *PLoS One*. 2011;6(10):e26734.
11. Nassif X, Sansonetti P J. Correlation of the virulence of *Klebsiella pneumoniae* K1 and K2 with the presence of a plasmid encoding aerobactin. *Infect Immun*. 1º de dezembro de 1986;54(3):603–8.
12. Athamna A, Ofek I, Keisari Y, Markowitz S, Dutton G G, Sharon N. Lectinophagocytosis of encapsulated *Klebsiella pneumoniae* mediated by surface lectins of guinea pig alveolar macrophages and human monocyte-derived macrophages. *Infect Immun*. 1º de maio de 1991;59(5):1673–82.
13. Livermore DM, Day M, Cleary P, Hopkins KL, Toleman MA, Wareham DW, et al. OXA-1 β -lactamase and non-susceptibility to penicillin/ β -lactamase inhibitor combinations among ESBL-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 1º de fevereiro de 2019;74(2):326–33.