

Bacteriemia a *streptococcus pneumoniae* como forma de apresentação de um mieloma múltiplo – a propósito de um caso clínico

Pneumococcal bacteremia as the initial presentation of multiple myeloma – a case report

Vera Cesário, Ana Montalvão, Bernardo Loff, Carlos Monteverde

Resumo

O Mieloma Múltiplo (MM) corresponde a aproximadamente um por cento de todas as neoplasias e é caracterizado pela proliferação maligna de plasmócitos com a produção monoclonal de uma imunoglobulina.

O quadro de apresentação mais frequente é anemia, dor óssea, insuficiência renal e hipercalemia. Em casos raros, uma infeção bacteriana pode ser a manifestação inicial desta doença.

Relata-se o caso de uma doente em que uma bacteriemia a *Streptococcus pneumoniae*, provavelmente associada a Artrite Séptica (AS) causada pelo mesmo agente, foi a primeira manifestação de um MM, situação muito raramente descrita na literatura.

A associação entre uma infeção pneumocócica e doença subjacente é frequente. Através deste caso, salienta-se a importância de excluir patologia concomitante em situações infecciosas causadas por microrganismos capsulados, nomeadamente o MM.

Palavras chave: mieloma múltiplo, pneumococcemia, *Streptococcus pneumoniae*.

Abstract

Multiple Myeloma (MM) accounts for approximately one percent of all cancers and is characterized by the neoplastic proliferation of a single clone of plasma cells producing a monoclonal immunoglobulin.

Clinical features are anemia, bone pain, renal failure and hypercalcemia. Rarely, a bacterial infection is the initial presentation of this disease.

*We report a case in which bacteremia caused by *Streptococcus pneumoniae*, possibly associated to Septic Arthritis (SA), was the initial presentation of multiple myeloma. This situation has been seldom reported in medical literature.*

Association between pneumococcal infection and a specific predisposing disease is common. Pneumococcal infection should lead to a suspicion of underlying illness and the co-existence of other diseases must be ruled out in the diagnosis, namely multiple myeloma.

*Key words: Multiple Myeloma, Pneumococemia, *Streptococcus pneumoniae*.*

INTRODUÇÃO

O MM caracteriza-se pela proliferação maligna de plasmócitos com produção de uma imunoglobulina monoclonal.¹ Corresponde a um por cento de todas as neoplasias e a dez por cento das neoplasias hematológicas. Infeções recorrentes são uma complicação comum, consideradas a maior causa de morbidade e mortalidade nestes doentes²; no entanto, uma infeção como forma de apresentação diagnóstica, apenas pontualmente foi descrita na literatura.

O MM manifesta-se, mais frequentemente, através de

anemia normocítica normocrômica (73%), dor óssea (58%), insuficiência renal (48%), astenia (32%), hipercalemia (28%) e perda ponderal (24%).¹ A bacteriemia a *Streptococcus pneumoniae* como manifestação inicial de MM subjacente tem sido raramente descrita na literatura.²⁻⁶

O *Streptococcus pneumoniae* origina frequentemente infeções no ouvido médio, seios peri-nasais, traqueia, brônquios e pulmões; menos frequentemente meningite, abscesso cerebral, endocardite e pericardite. AS e celulite são ainda mais raras.^{3,4} Nestes casos, surge quase sempre associada a fatores predisponentes.^{3,4,5} Neste artigo, é relatado um caso em que uma bacteriemia a pneumococo, cujos dados clínicos sugerem fortemente a concomitância com AS ao mesmo agente, foi a primeira manifestação de MM.

CASO CLÍNICO

Doente de 72 anos, sexo feminino, raça caucasiana,

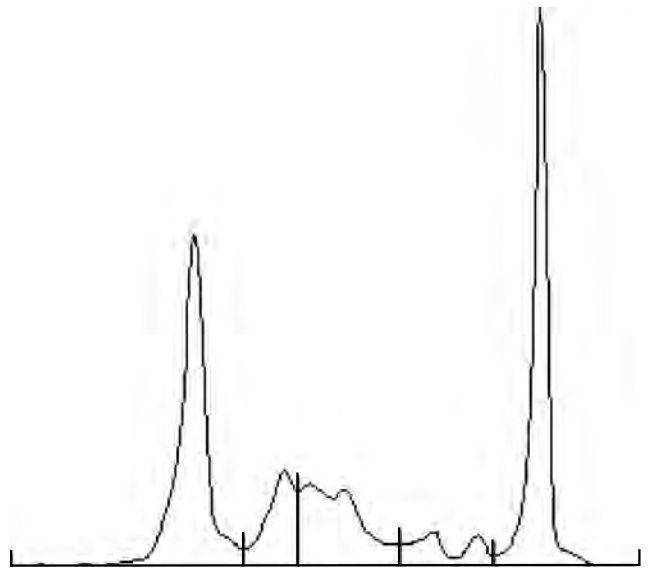
Serviço de Medicina Interna, Hospital José Joaquim Fernandes, Beja

Recebido para publicação a 07.09.11

Aceite para publicação a 26.09.12

Artigo escrito com o novo acordo ortográfico

casada, doméstica, natural e residente em Serpa, recorreu ao Hospital de Beja no contexto de omalgia e coxalgia esquerdas, de grande intensidade, com características inflamatórias, que provocavam impotência funcional e persistiam apesar de analgesia potente. Foi o primeiro episódio com estas características. O quadro evoluiu durante cerca de 8 dias, com instalação gradual e agravamento progressivo. Como sintomatologia acompanhante referia astenia, cansaço fácil, declínio do estado geral, alguns episódios de arrepios e calafrios, não tendo sido quantificada febre. Negava sintomatologia sugestiva de foco infeccioso respiratório, urinário ou gastrointestinal. Antecedentes pessoais de Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensão arterial (HTA), infeções urinárias de repetição e osteoartroses. Medicada habitualmente com metformina, gliclazida, pioglitazona, losartan, amlodipina e vários analgésicos intensificados desde o início das queixas, incluindo AINEs. Negava fraturas prévias, história de queda ou traumatismo. Antecedentes familiares irrelevantes. Ao exame objetivo, TA 168/82 mmHg, FC 102/min, temperatura timpânica 38,3°C, FR 18 cpm, SatO₂ 97% em ar ambiente, glicémia capilar 200 mg/dL, IMC 21, vigil mas pouco colaborante e desorientada, mucosas descoradas, desidratadas, anictéricas, auscultação cardiopulmonar S1+S2 rítmicos, sopro sistólico grau II/VI predominantemente no foco aórtico, sem irradiação, sem sinais de estase pulmonar ou broncospasmo, abdómen sem alterações, sinais inflamatórios ao nível do ombro esquerdo e sobretudo coxa esquerda, sem zona de flutuação, associados a impotência funcional. Não existiam adenopatias nas principais cadeias ganglionares palpáveis, exantema, rigidez da nuca, nem outras alterações ao exame neurológico. Do estudo analítico, salientou-se anemia normocítica normocrômica 8,2 g/dL, VS 120 mm, leucocitose 18,94x10⁹/L (N 92%), PCR 36,5 mg/dL, ureia 226 mg/dL, creatinina 2,8 mg/dL, clearance creatinina 35,6 mL/min, ácido úrico 11,1 mg/dL, cálcio 7,9 mg/dL, ionograma, função hepática, albumina e proteínas totais normais. (Quadro I) ECG normal. Ecocardiograma sem evidência de lesões vegetantes. Radiografia do ombro sem alterações. Radiografia da bacia revelou assimetria à custa da irregularidade e aumento da área correspondente aos tecidos moles em redor da articulação da coxo-femural esquerda. Tendo em conta o estado geral da doente não se procedeu à artrocentese diagnóstica. Hemoculturas isolaram *Streptococcus Pneumoniae*. Perante o diagnóstico



Eletrforese das proteínas séricas.

FIG. 1

provável de AS causada pelo agente isolado nas hemoculturas, completou antibioterapia com ceftriaxone e flucloxacilina, de acordo com antibiograma. Assistiu-se a melhoria clínica progressiva com recuperação da orientação, apirexia e desaparecimento das artralguas. Houve regressão completa dos parâmetros infecciosos. No entanto, apesar da melhoria clínica, verificou-se um decréscimo progressivo, embora muito discreto, dos valores de hemoglobina (valor mínimo 7,2g/dL). Durante a investigação da doença subjacente, salientou-se esfregaço de sangue periférico com alguns “rouleaux”, reticulócitos, função tiroideia, ferro, ferritina, CTFE, doseamento de vitamina B12 e ácido fólico normais (Quadro II), ligeiro componente de insuficiência renal, pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva em três amostras; β 2-microglobulina aumentada, restantes marcadores tumorais negativos; eletrforese das proteínas: pico monoclonal na região gama (Fig. 1), aumento das imunoglobulinas séricas (IgG) (Quadro III), imunofixação das proteínas séricas: bandas sugestivas de gamapatia monoclonal IgG cadeias leves Kappa (CLK). Mielograma e biópsia óssea compatíveis com MM (plasmocitose 32%). Outros exames a salientar, endoscopia digestiva alta: “Múltiplas erosões superficiais dispersas pelo estômago, vestígios hemáticos”; biópsia – hiperplasia foveolar focal; *Helicobacter Pylori* negativo; colonoscopia: “diverticulose cólica generalizada, sem vestígios hemáticos,

QUADRO I

Análises laboratoriais

	Resultado	Valores de referência
ERITRÓCITOS	2.65	4.2-5.4 (10 ¹² /L)
HEMOGLOBINA	8.2	11.5-16.5 (g/dL)
HEMATÓCRITO	22.9	37-47 (%)
VGM	86.2	76-96 (fL)
HGM	30.5	27-32 (pg)
CHGM	35.4	30-35 (g/dL)
LEUCÓCITOS	18940	4-11 (10 ⁹ /L)
NEUTRÓFILOS	94.1	40-75 (%)
LINFÓCITOS	3.3	25-45 (%)
MONÓCITOS	4.6	2-12 (%)
EOSINÓFILOS	0.0	0-2.7 (%)
BASÓFILOS	0.1	< 1 (%)
PLAQUETAS	183000	150-400 (10 ⁹ /L)
GLICOSE	192	83-110 (mg/dL)
UREIA	226	10-50 (mg/dL)
CREATININA	2.8	0.7-1.3 (mg/dL)
NA+	143.0	136-145 (mmol/L)
K+	4.2	3.5-5.1 (mmol/L)
CL-	99.1	98-107 (mmol/L)
MAGNÉSIO	1.8	1.8-2.4 (mg/dL)
CÁLCIO	7.9	8.5-10.1 (mg/dL)
FÓSFORO	4,8	2.5-4.9 (mg/dL)
ÁCIDO ÚRICO	11.1	2.6-6.0 (mg/dL)
CLEARANCE CREATININA	35.6	66-143 (mL/min)
PCR	36.5	<0.5 (mg/dL)
VS	120	1-12 (mm/1h)
ALBUMINA	3,5	3,4-4,8 (g/dL)
PROTEÍNAS TOTAIS	7,6	6,4-8,2 (g/dL)
BILIRRUBINA DIRECTA	0.06	0.0-0.3 (mg/dL)
BILIRRUBINA TOTAL	0.10	0.0-1.0 (mg/dL)
AST	30	<40 (U/L)
ALT	33	<41 (UI/L)
GGT	13	5-36 (U/L)
FA	100	56-119 (U/L)

hemorróidas internas”; radiografia do crânio e ossos longos sem lesões líticas; cintigrafia óssea: “discreta hiperfixação em L4-L5, hiperfixação articular difusa ao nível das articulações escapulo-umerais e joelhos sobretudo o esquerdo, correspondentes a atividade inflamatória osteoarticular”. Classificado no estadio II (*International Staging System*),¹ calculou-se sobrevida média de 23 meses. Iniciou quimioterapia (QT) de 1^a linha, protocolo VMP (Melfalan, Prednisolona e Bortezomib). Houve boa resposta inicial ao tratamento, a doente manteve-se autónoma, atingiu-se estabilização dos valores de hemoglobina, normalização da função renal, ácido úrico e balanço fósforo/cálcio embora com descida pouco evidente dos valores de IgG e CLK. Posteriormente, ocorreu toxicidade hematológica à QT com pancitopenia, conseqüente necessidade transfusional periódica, antibioterapia por infeções de repetição e substituição por QT de 2^a linha (Talidomida e Dexametasona). A doente faleceu ao 16^o mês após diagnóstico, no contexto de choque séptico, completando um total de 4 ciclos de QT 2^a linha.

DISCUSSÃO

O sistema respiratório é o foco infeccioso onde o *Streptococcus pneumoniae* se isola maioritariamente (otite média, sinusite, traqueobronquite, pneumonia, empiema). Com menor frequência, provoca infeções ao nível do sistema nervoso central (meningite, abscesso cerebral) e coração (endocardite, pericardite). AS e celulite são ainda mais raras.^{3,4} Nestes casos, a infeção a *Streptococcus pneumoniae* surge quase sempre associada a patologia subjacente, nomeadamente doença articular, presença de prótese articular, alcoolismo, infeção VIH, doença hepática crónica, Diabetes Mellitus, neoplasia ou artrite reumatóide.^{3,4,5} A bacteriemia primária a *Streptococcus pneumoniae* é rara no adulto.³ Articulações e tecido celular subcutâneo podem ser colonizados por via hematogénea.⁶

No caso clínico apresentado, após exclusão de focos infecciosos mais comuns, e com isolamento em hemoculturas do *Streptococcus pneumoniae*, colocou-se o diagnóstico de bacteriemia primária a este agente. A presença de dor e edema peri-articular permitiram a orientação diagnóstica de provável AS, não confirmada por artrocentese, devido ao estado clínico inicial da doente.

Os doentes com MM são imunocomprometidos e têm uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento

QUADRO II

Análise para despiste de outra causa concomitante de anemia

	Resultado	Valores de referência
RETICULÓCITOS	1.2	0.5-2.5 (%)
FERRO	37	37-145 (µg/dL)
FERRITINA	317.4	30-400 (ng/dL)
CTFF	312	250-450 (µg/dL)
VITAMINA B12	435	279-996 (pg/mL)
ÁCIDO FÓLICO	14	≥ 7 (ng/mL)
TSH	1,89	0,49-4,67 (µUI/mL)

QUADRO III

Doseamento das Imunoglobulinas, cadeias leves e β₂-microglobulina séricas.

	Resultado	Valores de referência
IGG	3242.6	700-1600 (mg/dL)
IGA	61.2	70-400 (mg/dL)
IGM	8.8	40-230 (mg/dL)
CADEIAS LEVES KAPPA	1193.2	138-375 (mg/dL)
CADEIAS LEVES LAMBDA	51.6	93-242 (mg/dL)
KAPPA/LAMBDA	23.12	1.35-2.65
β ₂ -MICROGLOBULINA	4305.20	670-1300 (µg/L)

de infecções, especialmente causadas por microrganismos capsulados, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus*.¹ Esta suscetibilidade é passível de ser explicada por vários mecanismos implícitos à doença. Um defeito na imunidade humoral devido à diminuição dos níveis de imunoglobulinas policlonais tem como consequência a diminuição da proteção e aumento da suscetibilidade às bactérias.¹ Os níveis de anticorpos anti-polissacárido capsular do *Streptococcus pneumoniae* em doentes com MM não vacinados, são inferiores ao percentil dez de uma população adulta saudável.⁷ Está descrito um aumento da destruição dos anticorpos normais, uma diminuição da atividade do complemento, um atraso na migração dos neutrófilos e uma baixa na contagem dos CD₄+.⁵ De referir ainda que níveis elevados de β₂-microglobulina inibem a geração in vitro de células dendríticas funcionais.⁸

A anemia explica-se pela invasão medular por células tumorais. Neste caso clínico, a anemia agravou-se mesmo após resolução do contexto infeccioso. A presença de sangue oculto positivo nas fezes determinou a realização de exames endoscópicos que confirmaram perdas por patologia gastrointestinal, intensificadas pela toma excessiva de AINEs com o objetivo de analgesia. A investigação adicional de causa concomitante de anemia, justificou a realização de eletroforese e imunofixação das proteínas e exame da medula óssea, que revelaram a presença de MM.

Em cerca de 25% dos doentes, uma infeção pode ser o modo de apresentação.¹ Kalambokis *et al* (2009) fazem uma revisão de 17 casos, publicados de 1978-2008, onde uma infeção aguda bacteriana confirmada por cultura foi a única característica de apresentação de MM.² Em 11 destes casos, o agente identificado foi o *Streptococcus pneumoniae*; três como AS, três como pneumonia, dois como meningite, dois como bacteriemia isolada e um como celulite.^{2,9,10}

A tabela IV ilustra os casos de bacteriemia a *Streptococcus pneumoniae* como manifestação inicial de MM reunidos por Kalambokis *et al*; atualizados pela adição de dois casos publicados por Costa *et al* (2004)⁴, e do caso descrito no presente artigo; constituindo a totalidade de casos publicados na literatura.

Da análise destes doentes, destacam-se as infeções músculo-esqueléticas (36%) e as pneumonias (28%) como primeira manifestação de MM. AS do joelho, foi das complicações infecciosas, a mais comum (28%).

A clínica da nossa doente sugere fortemente a presença de AS a *Streptococcus pneumoniae*. Esta entidade, como primeira manifestação de MM foi descrita apenas pontualmente na literatura. Cuesta *et al* (1992)⁶ e Sumrall *et al* (2008)¹¹, reivindicaram ambos a publicação do primeiro caso. Em estudos retrospectivos recentes, o pneumococo foi identificado como agente patogénico apenas em 6% dos doentes com AS. Dos casos de AS a *Streptococcus pneumoniae*, 3 a 6% têm o MM como doença subjacente.

Numa série de 1027 doentes com MM, Kyle *et al* (2003)¹² não identificaram casos em que uma bacteriemia ou artrite a pneumococo precedesse o diagnóstico de MM.

Quadro IV

Casos publicados de bacteriémia a *Streptococcus pneumoniae*

Fonte	Sexo	Idade (anos)	Tipo Proteína M	Hb (g/dL)	Leuc (109/L)	Infeção Associada
Posner, Berk and Rice (1978) ¹⁰	♀	59	IgG Kappa	ND	2,6	Meningite
Barasch <i>et al</i> (1968) ⁹	♀	50	IgG Lambda	10,9	3,9	Bacteriémia
Barasch <i>et al</i> (1986) ⁹	♀	70	IgG Kappa	ND	3,4	Pneumonia
Barasch <i>et al</i> (1986) ⁹	♀	70	IgG Kappa	11,9	4,3	Pneumonia
Cuesta <i>et al</i> (1992) ⁶	♀	47	IgG Lambda	ND	10,2	Artrite Séptica Joelho
Durupt <i>et al</i> (2000) ²	♂	68	IgG Kappa	ND	9,9	Celulite
Cone <i>et al</i> (2004) ²	♀	68	IgG Lambda	ND	0,9	Pneumonia
Cone <i>et al</i> (2004) ²	♂	57	IgG Lambda	ND	13,1	Meningite
Costa <i>et al</i> (2004) ⁵	♀	68	IgG Kappa	9,8	0,9	Pneumonia
Costa <i>et al</i> (2004) ⁵	♂	57	IgG Lambda	9,7	13,1	Meningite
Renou <i>et al</i> (2007) ²	♂	62	IgG Kappa	ND	22,4	Artrite Séptica Joelho
Aue and Austein (2007) ²	♀	60	ND	ND	1,0	Bacteriémia
Sumrall, Muzny and Dreiling (2008) ¹¹	♂	75	IgG Kappa	ND	12,7	Artrite Séptica Joelho
<i>O nosso caso</i> (2011)	♀	72	IgG Kappa	8,2	18,94	Bacteriémia Provável Artrite Séptica

Em conclusão, salienta-se a importância da investigação adicional perante quadros infecciosos causados por microrganismos capsulados, sobretudo em doentes assintomáticos e sem aparente fator predisponente, e a raridade da primeira manifestação de um MM como bacteriémia a *Streptococcus pneumoniae*. ■

Bibliografia

- Mushi N, Plasma Cell Disorders. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. MacGraw-Hill 2008:700-707.
- Kalambokis GN, Christou L, Tsianos EV. Multiple Myeloma presenting with an acute bacterial infection. *Int J Lab Hem* 2009; 31:375-383.
- Musher D, Pneumococcal Infections. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. MacGraw-Hill 2008:865-872.
- Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, Shapiro DS. Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 36:319-327.
- Costa DB, Shin B, Cooper DL. Pneumococemia as the Presenting Feature of Multiple Myeloma. *Am J Hem* 2004; 77:277-278.
- Cuesta M, Bernard M, Espinosa A, Herranz P, Mola EM, Banos JG. Pneumococcal septic arthritis as the first manifestation of multiple myeloma. *Clin Exp Rheum* 1992; 10:483-484.
- Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN *et al*. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000; 82:1261-1265.
- Xie J, Wang Y, Freeman ME, Bartogic B, Qing Y. Beta-2-microglobulin as a negative regulator of the immune system: high concentrations of the protein inhibit in vitro generation of functional dendritic cells. *Blood* 2003; 101:4005-4012.
- Barasch E, Berger SA, Golan E, Sigman-Igra Y. Pneumococcaemia as a presenting sign in 3 cases of multiple myeloma. *Scand J Haematol* 1986; 36:229-231.
- Posner MR, Berk SL, Rice PA. Pneumococcal bacteriemia diagnosed by peripheral blood smear in multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1978; 138:1720-1721.
- Sumrall A, Muzny C, Bell J, Dreiling B. Pneumococcal septic arthritis as the initial presentation of multiple myeloma. *Int J Lab Hem* 2008; 30:82-83.
- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE *et al*. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21-33.