

Bacteriemia por *Yersinia enterocolitica* e Hemocromatose – Caso Clínico

Yersinia enterocolitica bacteraemia and hemochromatosis – Case report

Paulo Ferreira Gouveia, Vera Costa Dias, Guilherme Castro Gomes

Resumo

Apresenta-se o caso de um homem de 66 anos de idade, admitido por um quadro de febre, hipersudorese, mialgias, dor no hipocôndrio direito e prostração, com cerca de quinze dias de evolução. No estudo imagiológico do fígado surge padrão micronodular difuso, sugestivo de microabscessos e, nas hemoculturas, é isolada *Yersinia enterocolitica*. Do restante estudo analítico, destaca-se uma marcada alteração do metabolismo do ferro. Histologicamente, o fígado evidenciou cirrose e siderose de grau 4, sugerindo coexistência de hemocromatose. A caracterização genética mostrou homozigotia para a mutação C282Y do gene HFE. Com a terapêutica antibiótica, assiste-se a melhoria clínica progressiva, correlacionando-se, na TC de controlo, com regressão quase completa das micronodulações. Prosseguiu tratamento com antibioterapia prolongada e flebotomias regulares, sem intercorrências, encontrando-se actualmente praticamente assintomático. Tecem-se alguns comentários ao caso e procede-se a uma sucinta revisão do assunto, focalizada na septicemia e abscessos hepáticos por *Y. enterocolitica* nos pacientes com estados de sobrecarga de ferro.

Palavras chave: abscesso hepático, hemocromatose, *Yersinia enterocolitica*.

Abstract

The authors present a case of a patient with 66 years old, admitted for fever, diaphoresis, myalgia, mental obtundation and pain in the right hypochondriac area, with two weeks duration. The imagiologic study of the liver, shows a micronodular pattern suggestive of abscedation. *Yersinia enterocolitica* grows in the hemocultures. The analytic panel shows a gross alteration of the iron metabolism, and the histopathology of the liver gave a picture of cirrhosis and stage 4 siderosis, pointing to the coexistence of hemochromatosis, verified to be genetically determined by C282Y mutation of the HFE gene. The patient was treated with a sequence of antibiotics, including a quinolone, progressing with a sustained but protracted clinical and radiological resolution, without reinfection or late complications. To the comments to the case, a brief review of the septicemia and liver abscess by the *Yersinia enterocolitica*, in the overload iron states, is added.

Key words: liver abscess, hemochromatosis, *Yersinia enterocolitica*.

INTRODUÇÃO

Yersinia enterocolitica é um bacilo Gram-negativo anaeróbico facultativo da família das Enterobacteriaceae. Na doença humana mais habitual, pode ser isolado a partir das fezes, gânglios mesentéricos e, raramente, da expectoração, isolando-se do sangue apenas nos raros casos, em que um substrato clínico propício pode condicionar formas septicémicas.¹

As manifestações clínicas da infecção por *Yersinia enterocolitica* são, na grande maioria dos casos, do foro gastrointestinal, e incluem enterocolite, adenite mesentérica e ileíte terminal. Podem complicar-se com manifestações pós-infecciosas, exemplificadas pela poliartrite reactiva, Síndrome de Reiter e eritema nodoso.¹ Formas disseminadas, com septicemia e abscessos hepáticos, são raras,¹⁻³ associando-se a outras patologias subjacentes, como a Diabetes mellitus, alcoolismo, malnutrição, doenças malignas, terapêutica imunossupressora, cirrose hepática e, especialmente, estados de sobrecarga de ferro.^{4,5}

A ilustrar esta situação de excepção, apresenta-se o presente caso clínico, em que uma sepsis por *Yersinia enterocolitica* conduziu à identificação concomitante de Hemocromatose Hereditária.

Serviço de Medicina 1, Hospital de São Marcos – Braga

Recebido para publicação a 22.04.08

Aceite para publicação a 05.08.09

QUADRO I

Estudo da função hepática

Bilirrubina total	4.10 mg/dl
Bilirrubina directa	2.80 mg/dl
TGO	133 U/L
TGP	154 U/L
GGT	337 U/L
FA	166U/L
Ferritina	28680 ng/ml

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 66 anos de idade, caucasiano, sem antecedentes patológicos pessoais de relevo. Recorre ao SU do HS Marcos por febre, variável entre 38°-39°C, mialgias, dor abdominal, prostração e sudorese profusa, com cerca de 15 dias de evolução. Havia já recorrido ao seu médico assistente, tendo sido medicado com Amoxicilina + Ácido Clavulânico e Paracetamol, sem apresentar melhoria clínica, mas antes degradação do estado geral.

Negava exposição recente a indivíduos doentes ou deslocações ao estrangeiro.

Da sua história ocupacional, por ser agricultor, destacava-se o facto de contactar repetidamente com múltiplos animais (vacas, porcos, galinhas, cães, gatos).

Em dois dos seus irmãos, havia referência a patologia hepática não especificada.

Negava história de diabetes, doenças hepatobiliares ou cardíacas, alterações da libido, artralgias, lesões cutâneas ou diarreia.

Ao exame objectivo apresentava-se prostrado e algo confuso, com palidez cutânea, sinais de vasoconstricção periférica e icterícia das escleróticas. TA-149/85 mmHg, FC-78 bpm, e Tax-38,5°C, sem sinais de dificuldade respiratória. As cadeias ganglionares superficiais eram normais, e não eram evidentes lesões cutâneas ou alterações osteoarticulares. A auscultação cardíaca era normal e, à auscultação pulmonar verificou-se uma diminuição do murmúrio vesicular na base esquerda, com crepitações finas associadas. O abdómen apresentava-se distendido e timpanizado, palpando-se o fígado, de textura nodular e doloroso



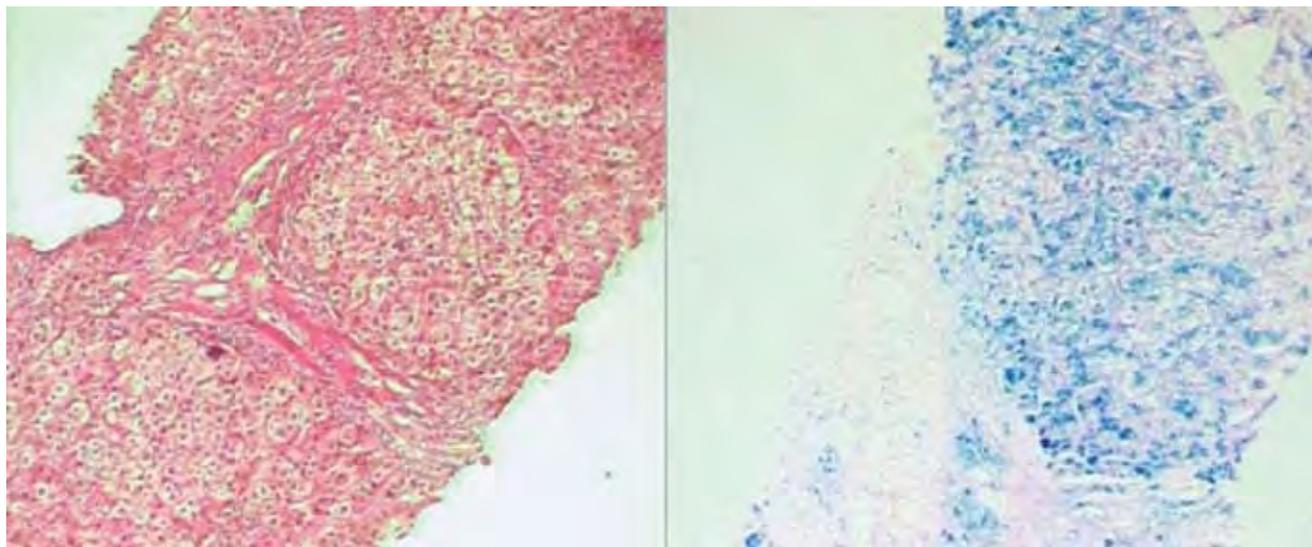
TC abdominal inicial

FIG. 1

à palpação, a cerca de 4 cm abaixo do rebordo costal direito, e ponta de baço.

A analítica, à entrada, mostrava as seguintes alterações relevantes: destacavam-AST-183 U/L, ALT-252 U/L, PCR-338 mg/L, bilirrubina total-2.54 mg/dl, LDH-591 U/L, Na-129 mEq/L, plaquetas-108000/ μ L. São colhidas hemoculturas e efectuada ecografia abdominal, que revelou um fígado aumentado de dimensões, com padrão rude e sem nódulos individualizáveis., para além da presença de adenopatias retroperitoneais. Inicia, de seguida, terapêutica empírica com Ceftriaxone, entrando em apirexia ao terceiro dia.

No internamento, e para o prosseguimento da investigação, foi solicitada a realização de estudo analítico mais alargado, com serologias infecciosas. Os resultados laboratoriais (*Quadro I*) confirmam as alterações inicialmente identificadas, e o painel anti-infeccioso (HIV; HCV; HBV; CMV; Reacção de Wright; Reacção de Weil-Félix; Anti-Toxoplasma; Anti-Leishmania; Anti-Parvovirus; Anti-Borrelia; Anti-Toxocara e Anti-Fasciola) foi negativo. A necessidade de um melhor esclarecimento da natureza dos achados ecográficos levou à execução de TC abdominal (*Fig. 1*). Neste exame, observou-se marcada hepatomegalia heterogénea, com inúmeras micronodularidades dispersas, de forma difusa, por todo o parênquima hepático, traduzindo prováveis micro-abcessos ou processo inflamatório/infeccioso de natureza granulomatosa e, ainda, esplenomegalia com áreas hipocaptantes dispersas, sugestivas de enfartes. Na presença de possível abcedação hepática,



Histologia hepática (Colorações de Hematoxilina-Eosina e Pearls).

FIG. 2

e ainda na espera dos resultados das hemoculturas, decide-se alargar o espectro da antibioterapia, associando-se, então, Tobramicina (100mg de 12/12 horas) e Metronidazol (1g 8/8 horas). Procedeu-se à realização de biopsia hepática.

Da investigação complementar, que incluiu o estudo do tubo digestivo alto e baixo, a endoscopia digestiva alta (EDA) revelou a presença de erosões do antro gástrico, sem estigmas de hemorragia, e a colonoscopia mostrou divertículos no cólon esquerdo e transverso.

Entretanto, o estado clínico do doente evoluía favoravelmente, embora de modo lento. São então conhecidos os resultados das hemoculturas, onde se verifica crescimento, em todas as amostras, de *Yersinia enterocolitica*, sensível, entre outros antibióticos, à Ciprofloxacina, Cefotaxime e Gentamicina, optando-se pelo tratamento em monoterapia com Ciprofloxacina.

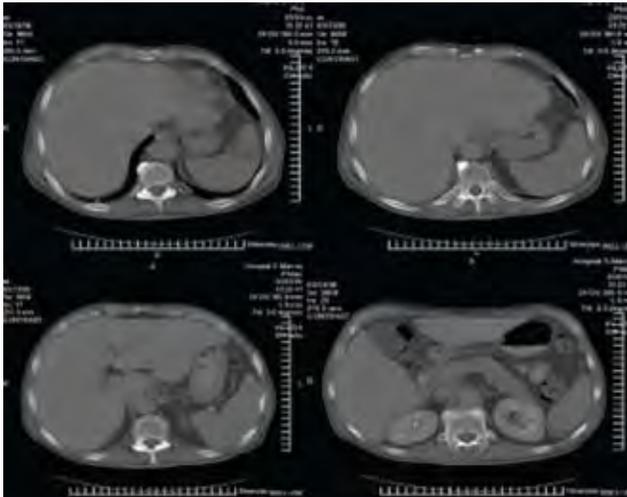
Na biopsia hepática (Fig. 2) os espaços porta encontravam-se expandidos, à custa de fibrose, que evoluía para a forma de septos porto-portais, observando-se, ainda, nódulos regenerativos e deposição de pigmento hemossidérico nos hepatócitos e células de Kupffer - siderose de grau 4, configurando um quadro compatível com cirrose hepática e hemocromatose. Estes elementos, associados a um nível de Fe-128 µg/dl, Ferritina-5440 ng/ml, e saturação da Transfer-

rina-82%, levaram a proceder a estudo citogenético, com a pesquisa das mutações do gene *HFE*, o qual revelou homozigotia para a mutação C282Y.

Ficou, pois, estabelecido o diagnóstico definitivo de bacteriemia por *Yersinia enterocolitica*, em paciente com Hemocromatose e cirrose hepática associadas, programando-se, aquando da alta, antibioterapia prolongada com Ciprofloxacina, primeiro diária e, depois, em regime intermitente, flebotomias regulares e monitorização clínico-laboratorial periódica, em consulta. O paciente recuperou, paulatinamente, encontrando-se assintomático e sem se terem registado intercorrências, visualizando-se, na TC abdominal de controlo (Fig. 3), franca redução do número das lesões micronodulares, observadas no exame anterior, bem como diminuição das dimensões do fígado.

DISCUSSÃO

O caso apresentado, documenta uma situação excepcional em patologia humana. Efectivamente, a septicemia por *Yersinia enterocolitica* é rara⁶ e requer uma circunstancialidade específica para que se possa verificar, outro tanto não se podendo dizer das manifestações mais frequentes e estritamente gastrointestinais. No presente caso, a bacteriemia colocou os autores na pista da investigação de uma patologia subjacente associada, até então desconhecida, mas que se sabe predispor para este tipo de complicação da yersinose.



TC abdominal de controlo.

FIG. 3

Contrariamente ao que é habitual, este paciente não apresentou, no início do quadro, os sintomas típicos de gastroenterite, como os vómitos e a diarreia, nem a dor na FID característica do atingimento íleal. Também não havia, nos dados epidemiológicos apurados, e naqueles obtidos da história clínica, elementos mais indiciadores que conduzissem à suspeita de Hemocromatose. O facto de haver dois irmãos, por sinal mais idosos que o caso referência, com doença hepática sem mais especificação, não é de grande utilidade num meio onde a hepatopatia alcoólica é altamente prevalente, mas também surpreende quanto à idade tão tardia e à circunstância em que o diagnóstico da hemocromatose foi feito. Tal deve alertar para a necessidade do seu despiste precoce, mediante um estudo sumário da cinética do ferro, sobretudo quando há agregação familiar de hepatopatia, cardiopatia ou de diabetes mellitus.

Como se viu, a ecografia, mostrando visceromegalia e adenopatias retroperitoneais, não podendo infirmar um quadro séptico, tido em conta o estado clínico do doente e a idade, alargava as hipóteses de diagnóstico para o âmbito das doenças neoplásicas, nomeadamente do tipo linfomatoso, não tendo sido de grande valor orientador. A TC reforça a hipótese de processo infeccioso e dá conta da sua gravidade, alertando para o envolvimento global do fígado e ainda para a possibilidade da existência de enfartes esplénicos sépticos. Procuraram-se as fontes sépticas

intra-abdominais, sobretudo gastrointestinais, como causa mais frequente de disseminação séptica hepato-esplénica. Esta focalização justificou a mudança de estratégia em relação à cobertura antibiótica, mesmo com coproculturas negativas.

O grande momento unificador, resultou da identificação da bacteriemia por *Yersinia*, tendo, a partir daqui, a investigação sido mais racional e linear.

Pode-se admitir que a sensibilidade do agente ao Cefotaxime, conferiu alguma protecção sob a terapêutica com ceftriaxone, até porque o doente ficou apirético 3 dias depois, podendo mesmo ter atalhado um desfecho mais ominoso.

Parece claro que as micronodularidades hepáticas, dada a regressão imagiológica, eram sobretudo condicionadas pela focalização séptica.

As formas septicémicas da infecção por *Yersinia enterocolitica* são complicações raras, sendo que, o desenvolvimento de bacteriemia e, em particular, dos abscessos hepáticos, estão intimamente relacionados com estados de sobrecarga de ferro.⁵

Os depósitos corporais de ferro encontram-se, na generalidade, complexados principalmente na forma de hemoglobina, mioglobina, ferritina. Apenas nas situações de sobrecarga de ferro, e de elevada saturação de transferrina, pode o ferro ligar-se inespecificamente a outras proteínas, ficando assim disponível para ser utilizado por alguns microrganismos.⁷ Grande parte das bactérias, são capazes de prover às suas próprias necessidades metabólicas de ferro, produzindo quelantes próprios, chamados sideroforos. Estas moléculas, libertadas como ligandos de baixo peso molecular, competem pelo ferro disponível do hospedeiro. Depois da sua ligação a receptores específicos de membrana, o ferro é libertado no interior das células.^{1,4,5} Em resposta à baixa disponibilidade de ferro no ambiente, estes sideroforos são fundamentais para a incorporação e utilização deste elemento pelos microrganismos, do qual depende a sua viabilidade. As espécies de *Yersinia* são incapazes de elaborar sideroforos próprios, utilizando os de outras espécies autóctones, através de receptores de membrana, ultrapassando, assim, por uma espécie de parasitismo, uma limitação específica.^{1,5,8,9} A *Yersinia* pode, então, proliferar no intestino, onde há abundância de sideroforos alheios, não podendo, no entanto, aceder à circulação sistémica, senão nos estados de sobrecarga ou de tráfego aumentado de ferro. Os doentes tratados com desferroxamina, um quelante

QUADRO II

Abcessos hepáticos secundários a *Yersinia enterocolitica* em pacientes com Hemocromatose subjacente.
Revisão da literatura desde 1949 (em Pubmed, acedida em 03/2006)

Caso	Autor	Ano	Sexo, idade	Condição subjacente	Culturas positivas		Resultado
					Sangue	Fígado	
1	Hassig et al.	1949	♂, 69	Cirrose; Hemocromatose	?	+	Morte
2	Reinicke & Korner	1977	♂, 59	Cirrose; Hemocromatose	+	+	Morte
3	Imhoof & Auckenthaler	1980	♂, 48	Hemocromatose	+	+	Morte
4	Van Lier et al.	1983	♂, 38	Hemocromatose	+	+	Morte
5	Kuijs & Tan	1984	♂, 42	Hemocromatose	+	+	Sobreviveu
6	Henrion et al.	1986	♂, 74	Hemocromatose	+	+	Sobreviveu
7	Ismail et al.	1987	♂, 65	Anemia crónica; Hemocromatose	-	+	Sobreviveu
8	Cauchie et al.	1987	♂, 47	Cirrose; Hemocromatose	+	?	Sobreviveu
9	Shibuya et al.	1988	♂, 37	Hemocromatose; Diabetes mellitus	+	+	Morte
10	Leyman et al.	1989	♂, 65	Cirrose; Hemocromatose	+	+	Sobreviveu
11	Olesen et al.	1989	♂, 38	Hemocromatose	+	-	Sobreviveu
12	Watson et al.	1989	♂, 59	Hemocromatose; Diabetes mellitus	?	+	Sobreviveu
13	Nouel O et al.	1991	♂, 56	Hemocromatose	+	?	Sobreviveu
14	Gayraud et al.	1993	♂, 48	Hemocromatose; Diabetes mellitus	?	?	Sobreviveu
15	Santoro et al.	1994	♂, 52	Hemocromatose	-	+	Sobreviveu
16	Valdillo et al.	1994	♂, 44	Hemocromatose	-	+	Sobreviveu
17	Valdillo et al.	1994	♂, 39	Hemocromatose	-	+	Sobreviveu
18	Valdillo et al.	1994	♂, 59	Hemocromatose	+	+	Sobreviveu
19	Collazos et al.	1995	♂, 43	Hemocromatose	-	+	Sobreviveu
20	Canva-Delcamre et al.	1995	♂, 68	Hemocromatose	-	+	Sobreviveu
21	Abdelli et al.	1996	♂, 49	Hemocromatose	?	+	Sobreviveu
22	Zapata and Garcia	1997	♂, ?	Hemocromatose; Diabetes mellitus	+	?	Sobreviveu
23	Bergmann et al.	1998	♂, 51	Hemocromatose	-	+	Sobreviveu
24	Hopfner et al.	2001	♂, 60	Hemocromatose	-	+	Sobreviveu
25	Crosbie e tal.	2004	♂, 51	Hemocromatose; Diabetes mellitus	+	?	Sobreviveu
26	Caso presente	2006	♂, 66	Hemocromatose	+	-	Sobreviveu

de ferro que se comporta como um sideroforo, produzido pelo *Streptomyces pilosus*, ou submetidos a flebotomia, mobilizam depósitos endógenos de ferro e aumentam o seu tráfego na circulação sanguínea, apresentando, por isso, um risco acrescido de sepsis por *Yersinia*^{1,9} ou de recaída durante o tratamento. Esta é uma das justificações para a antibioterapia prolongada. No entanto, os estados de sobrecarga de ferro e terapêuticas com desferroxamina são factores predisponentes independentes para infecções sistémicas por *Y. enterocolitica*.

Estão descritos casos de sepsis por *Yersinia* associados a várias doenças crónicas e consumptivas e, ainda, a terapêuticas imunodepressoras. A complicação com abscessos hepáticos, porém, foi apenas descrita em pacientes com estados de sobrecarga de ferro, tais como hemocromatose, hemossiderose, talassémia major, envenenamento agudo por ferro, hemodiálise crónica ou após terapia transfusional de longa evolução.¹⁰ Isto mesmo se infere da casuística de 23 casos, computados entre 1949 – 2001, e referidos na literatura, acrescida da presente descrição (*Quadro II*).

A sobrevida e o prognóstico da sepsis por *Y. enterocolitica*, é excelente se identificada e tratada atempadamente.¹¹ Não há orientações seguras sobre a duração do tratamento, sendo certo que, enquanto se procede à remoção do excesso de ferro endógeno, o risco de reactivação ou de reinfeção se mantém.

CONCLUSÃO

A identificação de *Yersinia enterocolitica* nas hemoculturas de doentes sépticos é uma ocorrência rara. Podendo surpreender, deve alertar para a coexistência de estados de sobrecarga de ferro, orientando a investigação nesse sentido. Tal é verdadeiro, mesmo quando, a história pessoal e familiar é inocente, não se verificam queixas prévias de gastroenterite ou focalidade algica, características da enterocolite, e as coproculturas são negativas. ■

Bibliografia

1. Cover TL, Aber RC. *Yersinia enterocolitica*. N Eng J Med 1989; 321:16-24.
2. Vantrappen G, Geboes K, Ponette E. *Yersinia enteritis*. Med Clin North Am 1982;66:639-653.
3. Rabson AR, Koornhof HJ, Notman J, Maxwell WG. Hepatosplenic abscesses due to *Yersinia enterocolitica*. BMJ 1972;4:341.
4. Bouza E, Dominguez A, Meseguer M, Buzon L, Boixeda D, Revillo MJ et al. *Yersinia enterocolitica* septicaemia. Am J Clin Pathol 1980;74:404-409.

5. Robins-Browne RM, Rabson AR, Koornhof HJ. Generalized infection with *Yersinia enterocolitica* and the role of iron. Contrib Microbiol Immunol 1979;5:277-282.

6. Rabson AR, Hallett AF, Koornhof HJ. Generalized *Yersinia enterocolitica* infection. J Infect Dis 1975;131:447.

7. Brock JH. Iron and the outcome of infection. BMJ 1986;293:518-519.

8. Melby K, Slørdahl, Gutteberg TJ, Nordbø SA. Septicemia due to *Yersinia enterocolitica* after oral overdose of iron. BMJ 1982;285:467-468.

9. Robins-Browne RM, Prpic JK. Desferrioxamine and systemic yersinosis. Lancet 1983;10:1372-1372.

10. Abdelli N, Thiefin G, Chevalier P, Zeitoun P. Absces hepaticques a yersinia enterocolitica spontanement regressifs revelant une hemochromatose genetique: deuxieme cas. Gastroenterol Clin Bio 1996;20:212-213.

11. Jensen KT, Arpi M, Frederiksen W. *Yersinia enterocolitica* septicaemia in Denmark 1972-1991: a report of 100 cases. Contrib Microbiol Immunol 1995;13:11.