Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 20/02/2024
Data de Aprovação: 25/06/2024

RELATO DE CASO

Microangiopatia trombótica após infecção pneumocócica invasiva do sorotipo 19A em criança vacinada com vacina pneumocócica conjugada 10-valente: relato de caso

Thrombotic microangiopathy after a invasive pneumococcal serotype 19A infection in a child vaccinated with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine: case report

Julia Amaral Coimbra[1], Aderson Guimarães Zimmerer[1], Isabela Albano Lage[1], Julio César Miranda Santos[1], Lara Barbosa Santos[1], Mariana Marta Oliveira Antunes[2], Lais Munhoz Soares[3], Selma Cristina Luna Paiva[4]

Palavras-chave:
Injúria renal aguda, Síndrome hemolítico-urêmica atípica, Pneumonia pneumocócica.

Resumo

Objetivo: A doença pneumocócica é um problema de saúde pública e a associação com a Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) é rara. O objetivo do artigo é relatar o caso de uma paciente com essa relação e esquema vacinal adequado. **Relato de caso:** Lactente sexo feminino, admitida em insuficiência respiratória aguda, secundária a pneumonia complicada com derrame pleural, apresentou cultura do líquido positiva para *Streptococcus pneumoniae* sorotipo 19A. Evoluiu com anemia associada a esquizócitos em sangue periférico, plaquetopenia e injúria renal aguda (IRA) com necessidade de terapia renal substitutiva. **Discussão:** A SHU associada ao pneumococo ainda apresenta morbidade e mortalidade elevadas. Em crianças com doença pneumocócica invasiva associada a acometimento hematológico e/ou renal grave, deve-se estar atento a essa complicação. Merecem atenção os seguintes aspectos relacionados à doença: a identificação e o diagnóstico precoces para estabelecimento da terapêutica, o método ideal de substituição renal e a definição do prognóstico em longo prazo. Ainda não é bem estabelecido o papel do sorotipo 19A na elevação da taxa desse evento. Trabalho aprovado pelo comitê de ética, CAAE nº 77186223.9.0000.5129. Não há conflito de interesse.

[1] Hospital Metropolitano Odilon Behrens, Residente de pediatria - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.
[2] Hospital Metropolitano Odilon Behrens, Coordenadora da residência de pediatria - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.
[3] Hospital Metropolitano Odilon Behrens, Emergencista pediátrica - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.
[4] Hospital Metropolitano Odilon Behrens, Intensivista pediátrica - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

Endereço para correspondência:
Julia Amaral Coimbra.
Hospital Metropolitano Odilon Behrens. Rua Formiga, nº 50, São Cristóvão, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31110-430. E-mail: coimbra-julia@hotmail.com

Resid Pediatr. 2025;15(2). DOI: 10.25060/residpediatr-2025.v15n2-1243

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Keywords:
Acute kidney injury, Atypical hemolytic uremic syndrome, Pneumonia, pneumococcal.

Abstract

Objective: The pneumococcal disease is an important public health problem and the association with Hemolytic-Uremic Syndrome (HUS) is serious, but rare. The objective of the article is to report the case of a patient with this association and a complete vaccination schedule. **Case report:** Female infant, admitted with acute respiratory failure, secondary to pneumonia complicated with pleural effusion, presented positive fluid culture for *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A. She developed anemia associated with schistocytes in peripheral blood, thrombocytopenia and acute kidney injury (AKI) requiring renal replacement therapy. **Discussion:** HUS associated with pneumococcus still presents high morbidity and mortality. In children with invasive pneumococcal infection associated with hematological and/or severe kidney disease, one must be aware of this complication. The following aspects related to the disease deserves attention: early identification and diagnosis to establish therapy, the ideal method of renal replacement and definition of long-term prognosis. The role of serotype 19A in increasing the rate of this complication is not yet well established. Work approved by the ethics committee, CAAE nº 77186223.9.0000.5129. There is no conflict of interest.

INTRODUÇÃO

A microangiopatia trombótica (MAT) resulta em oclusão dos vasos sanguíneos por trombos ricos em plaquetas, levando à trombocitopenia de consumo e anemia hemolítica. Essas alterações associadas à fragmentação das hemácias na microvasculatura, com formação de esquizócitos são essenciais para a suspeita. Podem estar presentes também aumento de lactato desidrogenase (LDH), teste de coombs negativo e coagulograma normal[1].

Uma das causas mais importantes da MAT com consequente IRA em pediatria é a Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU), cuja etiologia clássica é a infecção por *Escherichia coli* OH157:H7 produtora de shiga toxina. A SHU pode também ser desencadeada pela infecção por *Streptococcus pneumoniae* e dessa forma denominada como Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica por *Streptococcus pneumoniae* (SHUa-Sp)[1-3].

Em relação à doença pneumocócica, existe um amplo espectro de apresentações na infância e é a causa mais frequente de doença bacteriana invasiva nas crianças menores de dois anos após a introdução das vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo B e meningococo. A SHUa-Sp é uma complicação rara da infecção invasiva, porém apresenta alta taxa de morbimortalidade[3,4].

Desde 2010, o calendário do Programa Nacional de Imunização (PNI) preconiza a vacinação infantil com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC-10), com esquema de três doses: duas no primeiro ano de vida e uma dose de reforço aos 12 meses de idade. Em 2013, o PNI incorporou a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13), para pacientes específicos[5-7].

RELATO DE CASO

Lactente, sexo feminino, 9 meses, previamente hígida, vacinação adequada conforme PNI - VPC10 - admitida com sintomas gripais com evolução de três dias e piora progressiva. A propedêutica complementar evidenciou pneumonia complicada com derrame pleural (DP), leucocitose e aumento de provas inflamatórias (PCR e LDH) (figura 1) (tabela 1). Iniciada antibioticoterapia com Amoxicilina-Sulbactam conforme protocolo institucional, suporte ventilatório não invasivo e drenagem torácica.

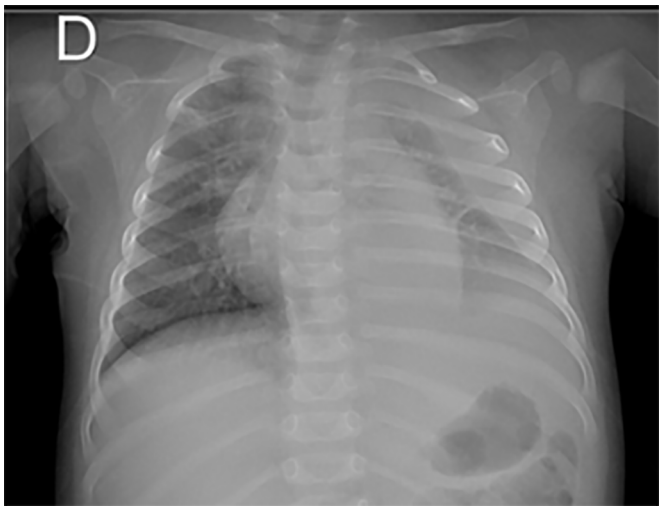

Figura 1. Radiografia de tórax evidenciando parênquima pulmonar hipotransparente à esquerda, com velamento do seio costofrênico ipsilateral e desvio do mediastino e da traqueia para o lado contralateral.

Evoluiu com insuficiência respiratória, IRA KDIGo3, com oligúria e uremia; anemia, trombocitopenia e piora comparativa das provas inflamatórias. Modificada antibioticoterapia para Oxacilina+Ceftriaxona e encaminhada ao leito de terapia intensiva sob a hipótese de SHUa-Sp de foco pulmonar causado pelo *Streptococcus pneumoniae* subtipo 19A, identificado e tipado em cultura do líquido pleural.

Permaneceu em leito de terapia intensiva pediátrica por dois meses, em ventilação invasiva por 26 dias e terapia renal substitutiva. Demandou múltiplas transfusões de hemocomponentes, instabilidade hemodinâmica com necessidade de suporte vasoativo, além de icterícia colestática com alterações da função hepática e manifestações neurológicas, como crises convulsivas e hipertonia. Após estabilização, evoluiu para doença renal crônica (DRC) estágio 3b.

DISCUSSÃO

A avaliação inicial de um paciente com suspeita de MAT deve ser criteriosa para diferenciar síndromes primárias de outros distúrbios sistêmicos secundários. As causas primárias

Tabela 1. Evolução dos exames laboratoriais mais relevantes durante período de internação.

Dias de internação	2º	6º (início da HD)	15º	24º	30º	44º	48º
Hemoglobina (g/dL)	5,4	9,0	7,0	11,2	10,7	11,2	6,9
Hematócrito (%)	15,4	25,6	21,6	36,2	29,3	32,9	21,9
Leucócitos/mm³	9080	23510	14360	25740	19940	21440	27500
Plaquetas/mm³	30000	169000	26000	48000	785000	255000	492000
RNI	x	1,36	1,03	2,36	1,02	1,00	1,18
Creatinina (mg/dL)	2,3	4,0	2,0	1,2	1,4	1,1	1,1
Ureia (mg/dL)	169	213	137	105	195	122	130
Bilirrubina total e direta (mg/dL)	x	x	x	2,8 | 1,8	6,5 | 5,2	5,9 | 4,2	x
AST | ALT (U/L)	x	285 | 251	x	56 | 20	299 | 220	60 | 105	x
Fosfatase alcalina (U/L)	x	x	x	1972	3425	1864	x
Gama GT (U/L)	x	x	x	1033	12816	1477	x
Proteína C reativa (mg/dL)	151	92	103	x	57	x	x
Lactato desidrogenase (U/L)	x	7630	x	x	1634	x	x

mais comuns são púrpura trombocitopênica idiopática e SHU e a importância da diferenciação justifica-se pela diferença no tratamento[8].

A SHUa-Sp se dá pela ativação inadequada do sistema complemento através do estímulo gerado pela neuraminidase, enzima capaz de clivar o ácido n-acetil-neuramínico, constituinte das glicoproteínas das membranas celulares das células endoteliais, plaquetas, hemácias e células glomerulares. O antígeno-T também está presente nos hepatócitos, justificando a disfunção hepática transitória em alguns pacientes[3,6,8-10].

Todos os sorotipos de pneumococo podem produzir neuraminidase, porém observa-se que os mais associados à SHUa-Sp são os 14, 6B, 9V, 19, 3, 8, 23F e 19A. Cada sorotipo é capaz de produzir quantidades diferentes dessa enzima com atividade metabólica diversa, sendo que o risco do desenvolvimento da SHUa-Sp é maior quanto maior carga bacteriana presente[9,10].

Os pacientes com SHUa-Sp frequentemente apresentam pneumonia associada à empiema ou DP. A média de idade é entre 1-2 anos e a doença inicial é de apresentação grave. Geralmente a oligúria é prolongada, sendo necessária a terapia de substituição renal. Anemia e trombocitopenia graves demandam hemotransfusões frequentes. As complicações extrarrenais incluem colecistite, pancreatite, trombose, disfunção cardíaca e perda auditiva, como observado no caso[11].

O foco primário da infecção pneumocócica deve ser tratado com antibióticos adequados. Ampicilina, Penicilina G ou Amoxicilina endovenosa são a primeira escolha para pacientes hospitalizados menores de cinco anos. Em pneumonias complicadas e com evolução grave apesar do uso de antibiótico com DP, empiema, pneumonia necrosante ou abscesso pulmonar, o tratamento deve ser individualizado. Em caso de DP, é necessário quantificar seu volume e qualificar seu estágio para a correta abordagem, seja ela expectante, drenagem de tórax, videotoracoscopia ou fibrinolíticos[12].

O tratamento da SHU inclui suporte clínico para manutenção da estabilidade do paciente. Normalmente há necessidade de terapia renal substitutiva, manejo da sobrecarga hídrica e correções hidroeletrolíticas. Deve-se, também, corrigir anemias e trombocitopenias com hemocomponentes[6,13].

A morbimortalidade relacionada à SHUa-Sp tem reduzido ao longo dos anos com os avanços nos cuidados suportivos e no diagnóstico precoce. A taxa de mortalidade é aproximadamente 11%-16% e é maior na fase aguda da doença, principalmente nos pacientes com a doença invasiva por meningite pneumocócica. Aproximadamente 25%-45% dos pacientes desenvolvem DRC e os fatores de risco mais importantes para essa sequela são a severidade da IRA e a necessidade de terapia de substituição renal por mais de 20 dias na fase aguda[6].

Uma questão importante a ser considerada acerca das doenças pneumocócicas invasivas é a diminuição de sua prevalência em vários países durante a pandemia de COVID-19. As medidas de isolamento e higiene pessoal levaram à diminuição da transmissão e contágio de vírus e bactérias respiratórias em geral, incluindo o pneumococo. Essas medidas de contenção da disseminação do coronavírus ocasionaram a diminuição da colonização da nasofaringe pelos pneumococos, tendo como consequência a queda da imunidade inata. À medida que as medidas de distanciamento social e incentivo à higiene pessoal diminuíram, as crianças retornaram a ter contato com microrganismos de transmissão respiratória, porém sem a devida imunidade natural necessária para evitar doenças invasivas graves[5].

Atualmente, no Brasil, duas vacinas pneumocócicas conjugadas estão disponíveis: VPC-10 e VPC-13. A primeira confere proteção contra os sorotipos bacterianos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F e a segunda confere proteção contra os mesmos sorotipos, acrescidos ao 3, 6A e 19A. Entretanto, a VPC-13 é disponibilizada pelo SUS, porém restrita a imunossuprimidos. O imunobiológico amplamente distribuído como rotina na imunização infantil é a VPC10[5,6].

O PNI é um dos programas de imunização mais completos do mundo e assegura cobertura vacinal para diversos agravos, incluindo as doenças pneumocócicas. A VPC-10 está disponível no SUS, com redução estimada em 95% das doenças pneumocócicas causadas pelos sorotipos vacinais na população pediátrica menor de 5 anos, comparado ao período pré-vacinal. A ampla adesão à vacinação causou uma pressão seletiva e teve como resultado a mudança nos sorotipos identificados nas doenças invasivas, com aumento daqueles sem cobertura, principalmente os 3 e 19A[5].

Correlacionando a literatura com o caso relatado, a paciente havia recebido a VPC-10 conforme preconizado pelo PNI, porém a doença invasiva pneumocócica foi causada em consequência da infecção pelo sorotipo 19A, presente apenas na VPC-13. A principal consequência dessa infecção foi a SHUa-Sp com suas complicações clássicas.

CONCLUSÃO

Apesar de não ser relatado na literatura o sorotipo de pneumococo mais frequentemente associado à SHUa-Sp, a paciente apresentava esquema vacinal completo pelo PNI, mas com evolução desfavorável causada pelo sorotipo 19A. Isso corrobora a importância da vigilância epidemiológica que permite conhecer o comportamento dos sorotipos circulantes na população brasileira e a incorporação contínua de vacinas mais abrangentes ao calendário nacional.

Adicionalmente, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) publicou um relatório em novembro de 2022 referente à análise crítica das evidências científicas sobre a VPC13 para a prevenção da doença pneumocócica invasiva em pacientes de até 5 anos de idade, visando avaliar sua ampliação de uso no SUS. Foi possível observar que há evidências favoráveis ao efeito da VPC13 em comparação à VPC10, porém ainda é necessário comparar a efetividade das vacinas em relação ao resultado populacional da estratégia vacinal global para que haja a substituição completa da VPC10 pela VPC13.

REFERÊNCIAS

1. Thompson GL, Kavanagh D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. Int J Lab Hematol [Internet]. 2022; [cited 2023 Nov 16]; 44(S1):101–13. DOI: https://doi.org/10.1111/ijlh.13954. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.13954.
2. Vilardouro AS, Cachão J, Rodrigues M, Durão F, Costa-Reis P, Sandes AR, et al. Hemolytic-uremic syndrome: 24 years' experience of a pediatric nephrology unit. Braz J Nephrol [Internet]. 2022; [cited 2023 Nov 16]; 45(1):51–9. Available from : https://encr.pw/N9Lge.
3. Cestari AL de O, Vilela R, Kunisawa J, Lopes CE. Síndrome hemolítico-urêmica relacionada à infecção invasiva pelo Streptococcus pneumoniae. Rev Paul Pediatr [Internet]. 2008; [citado 2023 Nov 16]; 26(1):88–92. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rpp/a/VgYkXxJmNVHzR55DTPvkpRt/.
4. Ferreira M, Oliveira H, Silva NC e., Januário L, Rodrigues F. Doença Invasiva Pneumocócica Pediátrica Antes da Vacinação Universal: 1995-2015. Acta Med Port [Internet]. 2017; [citado 2023 Nov 16]; 30(6):457–62. Disponível em: https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/102202.
5. Vieira LMN. Pneumonia em crianças: novo desafio no ano de 2022. Rev Médica Minas Gerais [Internet]. 2022; [citado 2023 Nov 16]; 32(Supl 11):29–33. Disponível em: https://rmmg.org/artigo/detalhes/3962.
6. Agarwal HS, Latifi SQ. Streptococcus Pneumoniae-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in the Era of Pneumococcal Vaccine. Pathogens [Internet]. 2021 Jun 9; [cited 2023 Dec 20]; 10(6):727. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8227211/.
7. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário Nacional de Vacinação da Criança [Internet]. 2023 ago; [acesso em 2023 Dez 20]. Disponível em: https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao.
8. George JN, Nester CM. Diagnostic approach to suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA). Em: UpToDate [Internet]. 2023 jun; [cited 2023 Dec 20]. Available from: https://encr.pw/mR4gu.
9. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol [Internet]. 2008; [cited 2023 Nov 16]; 23(11):1951–6. DOI: https://doi.org/10.1007/s00467-007-0518-y. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-007-0518-y.
10. Battista M, Hoffmann B, Bachelot Y, Zimmermann L, Teuber L, Jost A, et al. The role of pneumococcal extracellular vesicles on the pathophysiology of the kidney disease hemolytic uremic syndrome. mSphere [Internet]. 2023; [cited 2023 Dec 20]; 8(4). DOI: https://doi.org/10.1128/msphere.00142-23. Available from: https://journals.asm.org/doi/10.1128/msphere.00142-23.
11. Niaudet P, Boyer OG. Overview of hemolytic uremic syndrome in children [Internet]. UpToDate. 2023 oct; [cited 2024 Jan 5]. Available from: https://acesse.dev/SmMgS.
12. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2020; [cited 2024 Jan 5]; 96(Suppl 1):29–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518547/.
13. Polito MG, Kirsztajn GM. Microangiopatias trombóticas: púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica. J Bras Nefrol [Internet]. 2010; [Available from]; 32(3):303–15. Available from: https://www.scielo.br/j/jbn/a/zP9NxG6NfB5fRDjSL9SbQvM/?lang=pt.