



CASE REPORT

Infeção por *staphylococcus aureus* metilicina-resistente da comunidade em Portugal

R. Nazareth^{a,*}, J. Gonçalves-Pereira^{a,d}, A. Tavares^c, M. Miragaia^c, H. de Lencastre^{c,e}, J. Silvestre^{a,d}, P. Freitas^a, E. Gonçalves^b, F. Martins^b, V. Mendes^a, C. Tapadinhas^{a,d} e P. Póvoa^{a,d}

^a Unidade Polivalente de Cuidados Intensivos, Hospital São Francisco Xavier, CHLO, Lisboa, Portugal

^b Laboratório de Microbiologia, Hospital São Francisco Xavier, CHLO, Lisboa, Portugal

^c Laboratório de Genética Molecular, Instituto de Tecnologia Química e Biológica (ITQB), Oeiras, Portugal

^d CEDOC, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

^e Laboratory of Microbiology, The Rockefeller University, New York, NY, USA

Recebido a 14 de fevereiro de 2011; aceite a 2 de maio de 2011

Disponível na Internet a 29 julho 2011

PALAVRAS-CHAVE

comunidade associada;
MRSA;
Staphylococcus aureus;
pneumonia necrosante;
empiema

KEYWORDS

Community-associated;
MRSA;
Staphylococcus aureus;
Necrotizing pneumonia;
Empyema

Resumo Recentemente assistiu-se à emergência de infeções na comunidade por *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente (MRSA) em indivíduos sem fatores de risco. O MRSA associado à comunidade (CA-MRSA) parece ser mais virulento, causando desde infeções superficiais da pele e tecidos moles até fascíte necrosante e, raramente, pneumonia.

O CA-MRSA foi inicialmente identificado na Austrália no início da década de 80 e, após cerca de duas décadas, surgiu nos EUA e em vários países da Europa, Ásia e América do Sul. Não existe informação disponível acerca da prevalência em Portugal.

Os autores reportam o primeiro caso de infeção por CA-MRSA em Portugal, num adulto jovem com pneumonia necrotizante grave complicada por empiema bilateral e insuficiência respiratória.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Portugal

Abstract Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has recently emerged as a cause of community-acquired infections among individuals without risk factors. Community-associated MRSA (CA-MRSA) appears to be more virulent, causing superficial mild skin and soft tissue infections to severe necrotizing fasciitis, and in rare cases, pneumonia.

* Autor para correspondência.

Endereço eletrónico: raquelnazareth@gmail.com (R. Nazareth).

Community-associated MRSA was first reported in Australia in the early 80s, after almost two decades in the USA, and then in several countries in Europe, Asia and South America. No data exists in Portugal.

We report the first case of CA-MRSA infection in Portugal, in a young adult with severe necrotizing pneumonia, complicated with bilateral empyema and respiratory failure.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

O *Staphylococcus aureus* é responsável por diferentes tipos de infeções, a maioria infeções ligeiras da pele e tecidos moles, mas também é agente etiológico de formas graves de pneumonia e sépsis, associando-se a elevada morbidade e mortalidade.¹

O *S. aureus* metilina-resistente (MRSA) foi inicialmente descrito no Reino Unido em 1961,² sendo atualmente um dos principais agentes resistentes aos antibióticos a nível mundial causadores de infeções associadas aos cuidados de saúde.³ Em 2008, Portugal foi o único país Europeu cuja prevalência de MRSA foi superior a 50%.⁴

Durante a última década assistiu-se à emergência a nível mundial de infeções causadas por *Community-associated MRSA* (CA-MRSA) em indivíduos saudáveis, sem fatores de risco para *Hospital-acquired MRSA* (HA-MRSA), em particular em crianças e adultos jovens.^{5,6} Estas duas bactérias são distintas do ponto de vista epidemiológico, genotípico e fenotípico.⁷ O CA-MRSA foi inicialmente descrito na Austrália no início da década de 80.⁸ Cerca de uma década depois foi identificado nos EUA⁵ e, posteriormente, na Europa, Ásia e América do Sul.⁹

A sua prevalência exata é desconhecida. Têm sido descritos surtos na comunidade, em diferentes contextos.¹⁰ Foi detetada uma elevada prevalência deste agente em doentes com infeções da pele e tecidos moles,¹¹ nomeadamente, entre utilizadores de drogas por via endovenosa na América do Norte,^{12,13} assim como no Reino Unido.¹⁴ Inicialmente, a maioria dos isolamentos de CA-MRSA isolados eram apenas resistentes aos antibióticos β -lactâmicos, o que estava associado à presença dos *staphylococcal cassette chromosome mec* (SCCmec) de menores dimensões (tipo IV e V).¹⁵ No entanto, recentemente tem-se observado o aumento de resistência a outras classes de antibióticos.¹³ Este agente é também frequentemente portador do gene da leucocidina de *Panton-Valentine* (PVL), uma exotoxina que causa destruição leucocitária e necrose dos tecidos, associando-se a um aumento da gravidade das infeções, nomeadamente pneumonias, e da mortalidade.¹⁶

Atualmente, os clones predominantes de CA-MRSA nos EUA são o USA300 (ST8-IVa) e o USA400 (ST1-IV),¹⁷ estando sobretudo o primeiro, amplamente disseminado na comunidade e meio hospitalar,¹⁸ enquanto que na Europa e na Austrália, os clones mais relevantes são o clone Europeu (ST80-IVc)¹⁹ e o clone do Pacífico Sudoeste (ST30-IV),²⁰ respetivamente.

As manifestações clínicas mais comuns de CA-MRSA são as infeções da pele e tecidos moles, embora estejam também descritas infeções invasivas graves, nomeadamente pneumonia.²¹ Num estudo de grandes dimensões realizado nos EUA, apenas 2% das infeções por CA-MRSA foram pneumonias.²²

Os autores descrevem o primeiro caso documentado de infeção por CA-MRSA em Portugal, num doente com pneumonia grave necrotizante, complicada por empiema bilateral.

Caso clínico

Um homem de 33 anos, natural da Arménia, indigente, a residir em Portugal há sete anos e com antecedentes pessoais de Hepatite B e C crónica e toxicofilia por via endovenosa apresentou-se no Serviço de Urgência Geral (SUG) referindo dor tipo pleurítica à direita nos últimos cinco dias, associada a febre não quantificada e expectoração purulenta nas duas semanas prévias.

A telerradiografia do tórax mostrou infiltrado pulmonar em ambos os lobos inferiores e derrame pleural direito.

O *HIV-check* foi positivo (método ELISA de 4ª geração). Admitiu-se o diagnóstico de Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) com derrame pleural parapneumónico e o doente teve alta medicado com coamoxiclav.

Após dois dias regressou ao SUG por agravamento dos sintomas. Estava febril, taquicárdico e taquipneico, com oximetria de pulso de 95% em ar ambiente e tinha diminuição do murmúrio vesicular a nível do hemitórax direito. A gasimetria arterial revelou pressão parcial de oxigénio no sangue arterial (PaO₂) de 67.3 mmHg. A avaliação laboratorial mostrou elevação da proteína C-reativa (35.4 mg/dL, sendo que dois dias antes era de 15.6 mg/dL) e leucocitose ($14.5 \times 10^9/\mu\text{L}$; neutrófilos 94%). A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes na expectoração foi negativa (três amostras).

O doente foi internado no Serviço de Infeciologia. Associou-se à antibioterapia já descrita claritromicina e, dado o doente estar gravemente imunodeprimido (46 células T CD4 /mL, 10.3% e carga viral > 180.000 cópias/mL), iniciou cotrimoxazol, profilaticamente. Nos dois dias seguintes houve rápida deterioração da sua situação clínica, com instalação de falência respiratória aguda e necessidade de ventilação mecânica. Foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), onde foi realizada toracocentese, que revelou empiema bilateral de grande volume.

A Tomografia Computorizada Axial do tórax mostrou consolidação do pulmão direito. No exame microbiológico do líquido pleural, lavado bronco-alveolar (BAL) e hemoculturas foi isolado MRSA. Este micro-organismo era suscetível à vancomicina, com concentração inibitória mínima (CIM) *in vitro* de 2 µg/mL (Etest®), e resistente à ciprofloxacina, eritromicina e clindamicina; era ainda suscetível à linezolida (CIM = 2 µg/mL), teicoplanina (CIM < 0.5 µg/mL), gentamicina (CIM < 0.5 µg/mL) e cotrimoxazol (CIM < 10 µg/mL). Iniciou vancomicina em perfusão contínua, ajustada para atingir níveis séricos de 20-25 mg/L. Não houve qualquer melhoria após 7 dias. Realizou ecocardiograma transesofágico que excluiu endocardite infecciosa.

A repetição dos exames microbiológicos revelou persistência de MRSA no BAL e aspirado traqueal, com o mesmo padrão de suscetibilidade. Admitiu-se a hipótese de CA-MRSA pelo que iniciou linezolida endovenosa.

Após dez dias de terapêutica EV registou-se resolução clínica completa. A caracterização molecular dos isolados foi feita por *pulsed-field gel electrophoresis*²³, *spa typing*²⁴, *multilocus sequence typing*²⁵ e *SCCmec typing* e *subtyping*^{26,27}. Foi ainda testada a presença de PVL²⁸. O agente etiológico foi identificado como CA-MRSA pertencente ao clone epidémico USA300 (ST8-IVa, t008, PVL positivo).

O desmame ventilatório foi prolongado, tendo o doente sido submetido a traqueostomia ao 21º dia. Teve alta da UCI ao 56º dia e alta hospitalar ao 179º dia.

Conclusões

Esta é a primeira publicação de um caso clínico de infeção por CA-MRSA identificado em Portugal, responsável por uma infeção pouco frequente, pneumonia necrotizante com empiema.

O tipo de CA-MRSA isolado pertencia ao clone epidémico USA300, amplamente disseminado nos EUA, o qual também se encontra em ambiente hospitalar, sendo o agente mais comum de infeções da pele e tecidos moles.²⁹ Embora este clone tenha já sido igualmente identificado na Europa,⁹ não estão previamente descritos casos identificados em Portugal.

A maioria dos doentes infetados por CA-MRSA têm infeção concomitante ou recente por vírus *influenzae e*/ou exposição recente a antibióticos,³⁰ o que não se verificou no caso do nosso doente. Não havia igualmente outros fatores de risco de infeção por HA-MRSA, nomeadamente hospitalização recente, observação em centro de cuidados de saúde ou terapêutica antibiótica recente. Contudo, tratava-se de um indivíduo indigente, com história de abuso de drogas por via endovenosa, que poderia ter tido exposição ou infeção prévia da pele e tecidos moles por CA-MRSA neste contexto. Nem todos os doentes é possível identificar fatores de risco, como aconteceu no caso presente.

A pneumonia necrotizante associada a estirpes produtoras de PVL apresenta elevada mortalidade, que pode atingir 75%.¹⁶ Numa série de 24 doentes com pneumonia a CA-MRSA, todos os doentes infetados por estirpes produtoras de PVL faleceram, em comparação com apenas 47% dos infetados por estirpes não produtoras de PVL (*odds ratio* de 1.56).³¹ Num estudo de maior dimensão, em que foram estudados

50 doentes com pneumonia causada por CA-MRSA produtor de PVL, a mortalidade global foi de 56%.³² No nosso doente, as estirpes isoladas de CA-MRSA apresentavam elevadas CIM *in vitro* para a vancomicina e resistência a várias outras classes de antibióticos. A deterioração clínica inicialmente registada pode ser explicada pelos elevados níveis de PVL, o que pode ocorrer em situações de terapêutica antibiótica com concentrações subinibitórias de oxacilina ou vancomicina.³³ Contrariamente, mesmo concentrações subinibitórias de clindamicina ou linezolida podem levar à redução dos níveis de PVL,³³ provavelmente em consequência da inibição da síntese proteica das bactérias, o que pode ajudar a explicar o seu sucesso terapêutico neste doente. Finalmente, alguns autores descreveram doentes com falência terapêutica à vancomicina, os quais melhoraram com antibioterapia em associação com linezolida e rifampicina.³⁴ Fialmente, existem poucas *guidelines* disponíveis e nenhum estudo clínico randomizado que tenha comparado estas diferentes terapêuticas antibióticas nesta situação clínica, infeções a CA-MRSA.

O isolamento de uma estirpe USA300 multirresistente num indivíduo toxicodependente é particularmente preocupante, dado o elevado risco de transmissão horizontal nesta população específica,³⁵ criando alguma apreensão quanto à possibilidade de aumento da prevalência deste agente em infeções adquiridas na comunidade em Portugal.

Este caso clínico destaca a importância do CA-MRSA como micro-organismo potencial na PAC grave e a necessidade da sua vigilância epidemiológica ativa.

As infeções por CA-MRSA não se traduzem em sintomas ou sinais específicos. Contudo, é essencial elevada suspeita clínica entre os médicos e os laboratórios de microbiologia nas situações de isolamento de estirpes de MRSA resistentes aos β-lactâmicos em doentes com infeções da pele e tecidos moles ou pneumonia, na ausência de fatores de risco para HA-MRSA e com componente tóxico e necrotizante acentuados. Esforços com o objetivo de interromper a disseminação deste agente são viáveis, e, em último caso, podem ser bem sucedidos.³⁶

Consentimento

O doente forneceu consentimento informado e por escrito para a publicação deste caso clínico. Uma cópia do mesmo está disponível para revisão pelo Editor-chefe da Revista Portuguesa de Pneumologia.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Contribuição dos autores

RN escreveu o manuscrito. PF contribuiu de forma substancial pela aquisição de informação. JGP, JS, VM, CT e PP participaram na elaboração do manuscrito, interpretação dos dados e reviram o mesmo para otimização do seu conteúdo teórico. EG e FM realizaram o estudo microbiológico e também reviram o manuscrito. AT, MM e MHL executaram os estudos genéticos moleculares e fizeram contribuições substanciais para a revisão do manuscrito. JGP e PP elaboraram

a versão final do mesmo para publicação. Todos os autores leram e aprovaram a sua versão final.

Agradecimentos

A tipagem molecular foi financiada pelos projetos CONCORD (FP7-HEALTH2007-B 222718) da European Commission and Project "Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) in Portugal: a pilot study focusing on an emerging public health concern" e da Fundação

Calouste Gulbenkian, Portugal. A. Tavares foi financiada pela bolsa SFRH/BD/44220/2008 da Fundação para a Ciência e a Tecnologia, Lisboa, Portugal.

Bibliografia

- Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:629–41.
- Jevons MP. Celbenin[®] – resistant *Staphylococci*. *BMJ*. 1961;1:124–5.
- Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128:3854–62.
- European antimicrobial surveillance system annual report; 2008. <http://www.rivm.nl/earss/database/>.
- From the Centers for Disease Control, Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—Minnesota and North Dakota, 1997–1999. *JAMA*. 1999;282:1123–5.
- Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis*. 1999;29:797–800.
- Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1050–8.
- Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L, Pohlod D, Fisher E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Ann Intern Med*. 1982;96:11–6.
- Deleo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010;375:1557–68.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections—Los Angeles County, California, 2002–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:88.
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007;298:1763–71.
- Huang H, Flynn NM, King JH, Monchaud C, Morita M, Cohen SH. Comparisons of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and hospital-associated MSRA infections in Sacramento. *California J Clin Microbiol*. 2006;44:2423–7.
- Lloyd-Smith E, Hull MW, Tyndall MW, Zhang R, Wood E, Montaner JS, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is prevalent in wounds of community-based injection drug users. *Epidemiol Infect*. 2010;138:713–20.
- Otter JA, French GL. The emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a London teaching hospital, 2000–2006. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:670–6.
- Lee SM, Ender M, Adhikari R, Smith JM, Berger-Bachi B, Cook GM. Fitness cost of staphylococcal cassette chromosome *mec* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by way of continuous culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1497–9.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone–Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002;359:753–9.
- McDougal LK, Steward CD, Killgore GE, Chaitram JM, McAllister SK, Tenover FC. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. *J Clin Microbiol*. 2003;41:5113–20.
- Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, Halvosa SJ, Wang YF, King MD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis*. 2006;42:647–56.
- Larsen AR, Bocher S, Stegger M, Goering R, Pallesen LV, Skov R. Epidemiology of European community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 80 type IV strains isolated in Denmark from 1993 to 2004. *J Clin Microbiol*. 2008;46:62–8.
- Vlack S, Cox L, Peleg AY, Canuto C, Stewart C, Conlon A, et al. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Queensland Indigenous community. *Med J Aust*. 2006;184:556–9.
- Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Pantone–Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis*. 2005;40:100–7.
- Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*. 2005;352:1436–44.
- Chung M, de Lencastre H, Matthews P, Tomasz A, Adamsson I, Aires de Sousa M, et al. Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis: comparison of results obtained in a multilaboratory effort using identical protocols and MRSA strains. *Microb Drug Resist*. 2000;6:189–98.
- Aires-de-Sousa M, Boye K, de Lencastre H, Deplano A, Enright MC, Etienne J, et al. High interlaboratory reproducibility of DNA sequence-based typing of bacteria in a multicenter study. *J Clin Microbiol*. 2006;44:619–21.
- Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1008–15.
- Milheirico C, Oliveira DC, de Lencastre H. Update to the multiplex PCR strategy for assignment of *mec* element types in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3374–7.
- Milheirico C, Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for subtyping the staphylococcal cassette chromosome *mec* type IV in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 'SCCmec IV multiplex'. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:42–8.
- Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Pantone–Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1128–32.
- Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006;355:666–74.

30. Wallin TR, Hern HG, Frazee BW. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26:431–55, ix.
31. Morgan MS. Diagnosis and treatment of Panton–Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:289–96.
32. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Floret D, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton–Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis*. 2007;45:315–21.
33. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, Reverdy ME, et al. Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Panton–Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1515–9.
34. Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Panton–Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest*. 2005;128:2732–8.
35. El-Sharif A, Ashour HM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) colonization and infection in intravenous and inhalational opiate drug abusers. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;233:874–80.
36. Grundmann H, Aanensen DM, van den Wijngaard CC, Spratt BG, Harmsen D, Friedrich AW. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med*. 2010;7:e1000215.