Púrpura trombocitopênica trombótica decorrente de infecção urinária complicada

Thrombotic thrombocytopenic purpura due to a complicated urinary tract infection

MAURÍCIO LUTZKY – Nefrologista do Hospital Moinhos de Vento.
MILTON A. S. KALIL – Nefrologista do Hospital Moinhos de Vento.
DANI LAKS – Hematologista do Hospital Moinhos de Vento.
FERNANDA LONGHI – Residente de Hematologia/Hemoterapia, Hospital São Lucas da PUCRS.
EURICO J. DORNELLES NETO – Urologista do Hospital Moinhos de Vento.
GUSTAVO F. CARVALHAL – Urologista do Hospital Moinhos de Vento. Doutor em Urologia pela FMUSP. Professor da Faculdade de Medicina da PUCRS.
PAULO CÉSAR SANVITTO – Radiologista do Hospital Moinhos de Vento.

Trabalho realizado no Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS.

✉ Endereço para correspondência:
Dani Laks
Anita Garibaldi, 2360/302
90480-200 Porto Alegre, RS – Brasil
Fone: (51) 3328-2223
💻 danilaks@terra.com.br

SINOPSE

Os autores relatam um caso infreqüente de púrpura trombocitopênica trombótica associada à infecção urinária por *Escherichia coli* e apresentam uma revisão bibliográfica sobre o assunto. A púrpura trombocitopênica trombótica é uma complicação incomum da infecção urinária por *Escherichia coli*. Caracteriza-se por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, sintomas neurológicos, insuficiência renal e febre. Entretanto, somente 40% dos casos apresentam todos esses sinais/sintomas. Sua evolução pode ser fatal se não for diagnosticada e tratada precocemente. No caso descrito, somente o tratamento agressivo do quadro séptico, com antibióticos, medidas de suporte e remoção do foco infeccioso (nefrectomia), e o manejo da púrpura trombocitopênica, com imunoglobulina, corticoterapia e plasmaférese associada à reposição de plasma fresco possibilitaram a recuperação da paciente.

UNITERMOS: Infecção Urinária, *Escherichia coli*, Trombocitopenia, Púrpura Trombocitopênica Trombótica.

ABSTRACT

The authors report a rare case of a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with Escherichia coli urinary tract infection and present a review about this subject. Thrombotic thrombocytopenic purpura is an uncommon complication of Escherichia coli *urinary tract infection. It is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, neurologic abnormalities, renal failure and fever. However, only 40% of cases do present all of these signs and symptoms. The disease can be fatal if not diagnosed and treated early. In our report, only the aggressive management of the urinary sepsis, with general measures, antibiotics and the removal of the septic focus (with nephrectomy), and the treatment of the thrombotic thrombocytopenic purpura with immunoglobulins, corticosteroids and plasmapheresis with administration of fresh plasma have allowed the patient to recover.*

KEY WORDS: *Urinary Tract Infection*, Escherichia coli, *Thrombocytopenia, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.*

INTRODUÇÃO

A *Escherichia coli* é o agente etiológico mais comum das infecções do trato urinário entre mulheres (mais de 85% dos casos). A via de acesso da bactéria até o trato urinário feminino usualmente é a ascendente, a partir da colonização bacteriana do intróito vaginal. A maioria das infecções bacterianas do trato urinário, contudo, são autolimitadas, restringindo-se ao trato urinário inferior e raramente complicando com manifestações sistêmicas ou sepse. Algumas cepas de *Escherichia coli* são mais nefritogênicas, apresentando maior propensão a ascender pelo ureter e invadir o trato urinário, como as que apresentam fímbrias P ou hemolisinas; as infecções urinárias do trato superior são potencialmente mais graves, mas, normalmente, são controladas antes de evoluírem para quadros sépticos. Dentre os fatores que podem dificultar a erradicação de uma infecção do trato urinário e predispor os pacientes ao desenvolvimento de sepse urinária, encontram-se a litíase urinária e os estados de imunodepressão.

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma síndrome caracterizada pela presença de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, sintomas neurológicos, insuficiência renal e febre. Raramente pode ocorrer em associação com infecções do trato urinário por *Escherichia coli*. O diagnóstico e a terapêutica precoce da PTT são essenciais para a sobrevivência do paciente nessas situações. Relatamos um caso incomum de sepse urinária por *Escherichia coli* associada à litíase ureteral e ao desenvolvimento de PTT, o qual apresentou evolução favorável somente após o tratamento agressivo do quadro infeccioso e hematológico.

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 52 anos, previamente hígida, apresenta-se ao serviço de emergência do Hospital com quadro clínico de pielonefrite aguda à direita, associado a litíase de 0,8 cm de

diâmetro em ureter proximal ipsilateral. Na ocasião, foi iniciado tratamento antimicrobiano por via parenteral com amicacina, 1g intravenosa a cada 12 horas. A amicacina foi preferida devido à boa cobertura dos aminoglicosídeos a germes contaminantes do trato urinário. A paciente foi então submetida à colocação endoscópica de cateter de duplo J no rim direito, com o deslocamento cranial do cálculo para a pelve renal e desobstrução ureteral. Apesar disso, a paciente evoluiu para um quadro de septicemia associado a insuficiência renal aguda (IRA), com níveis séricos de creatinina de 4,2 mg/dl. Nessa ocasião, a urocultura evidenciou *Escherichia coli* (mais de 100.000 unidades formadoras de colônias / ml), sensível a amicacina, ampicilina, aztreonam, cefoxitina, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, tobramicina e sulfametoxazol/trimetoprim. A paciente necessitou de suporte hemodialítico a partir de então. Houve piora do quadro séptico com alterações de provas de função hepática, com elevação de transaminases e de bilirrubinas, leucocitose com presença de formas jovens (32.500 leucócitos/µl) e trombocitopenia severa (menos de 10.000 plaquetas/µl). A hemocultura revelou *E. coli* também sensível aos antimicrobianos testados na urocultura. Devido à gravidade do caso e à aparente ausência de resposta ao tratamento antimicrobiano utilizado, suspendeu-se a amicacina, e iniciou-se um novo tratamento com imipenem, na dose de 250 mg a cada 6 h, o qual seria mantido por 12 dias. Uma ressonância nuclear magnética abdominal evidenciou um aumento do volume do rim direito por edema intersticial e uma área líquida subcapsular que poderia ser correspondente à necrose (Figura 1). A paciente foi então submetida a nefrectomia direita (três dias após o início do imipenem), havendo recebido transfusão de concentrado de hemácias e de plaquetas no pré-operatório. O exame anátomo-patológico do rim demonstrou a existência de pielonefrite aguda com extensa formação de abscessos e micro-hemorragias intersticiais e com um hematoma subcapsular (Figura 2). A partir do procedimento cirúrgico houve melhora das alterações laboratoriais, embora persistissem a IRA e a trombocitopenia severa por vários dias. Nesse momento, foram suspensos os possíveis fatores causais de IRA e de trombocitopenia, como os antimicrobianos e a heparina. O aspirado de medula óssea revelou um padrão de hipercelularidade com aumento da série megacariocítica e diminuição da série eritróide, com relação mielóide : eritróide de 3,2 : 1. Com a hipótese de púrpura trombocitopênica imune (PTI) a paciente recebeu imunoglobulina humana e corticoterapia, sem resposta. Os níveis de LDH encontravam-se elevados (960 U/l) e havia a presença de hemácias fragmentadas no hemograma. Com a hipótese diagnóstica de PTT, foi iniciada plasmaférese diária, com reposição de plasma fresco. Após seis sessões, houve melhora significativa e progressiva da trombocitopenia (140.000 plaquetas/µl) e o número total de plasmaféreses diárias chegou a 11. A paciente recebeu alta hospitalar após vinte e sete dias de internação, com recuperação parcial da função renal (creatinina de 3,2 mg/dl), sem necessidade de suporte hemodialítico.

A evolução dos exames laboratoriais relacionada à terapêutica é mostrada nos Gráficos 1 a 5.

DISCUSSÃO

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma síndrome caracterizada pela presença de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, sintomas neurológicos, insuficiência renal e febre (1,2,3,4). Apenas 40% dos casos apresentam todos esses sinais/sintomas (5). Geralmente, há a

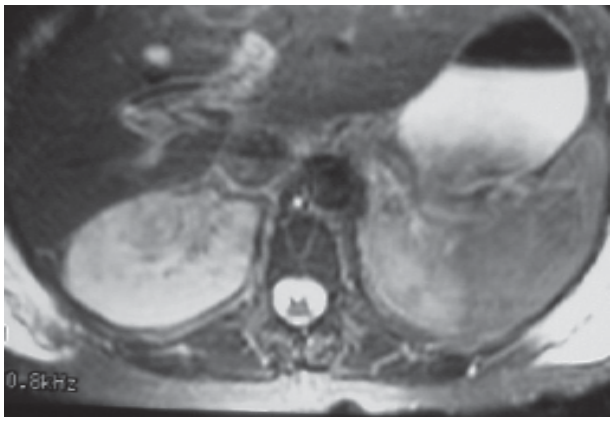


Figura 1 – Ressonância nuclear magnética abdominal (corte coronal T2) demonstrando aumento de volume do rim D e área líquida subcapsular.

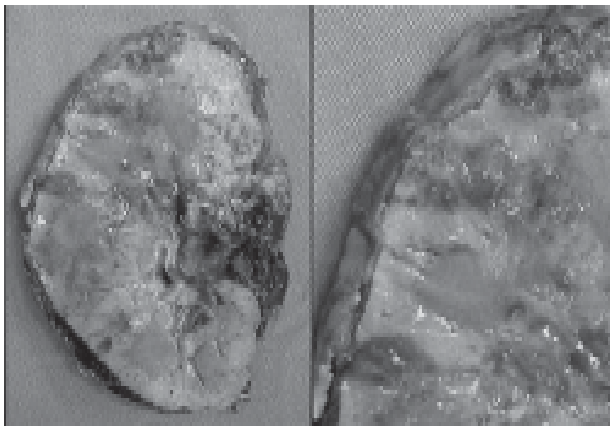


Figura 2 – Macroscopia do exame anátomo-patológico do rim direito demonstrando micro-hemorragias intersticiais em rim pielonefrítico.

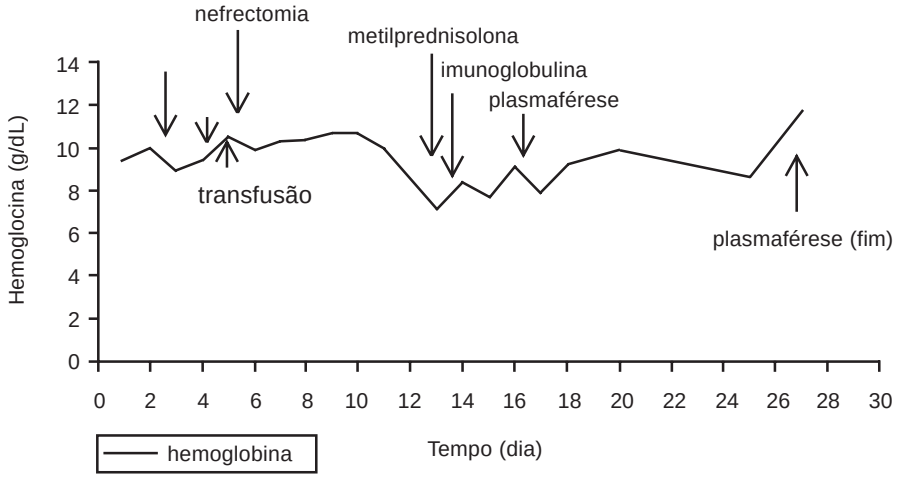


Gráfico 1 – Evolução dos níveis séricos de hemoglobina.

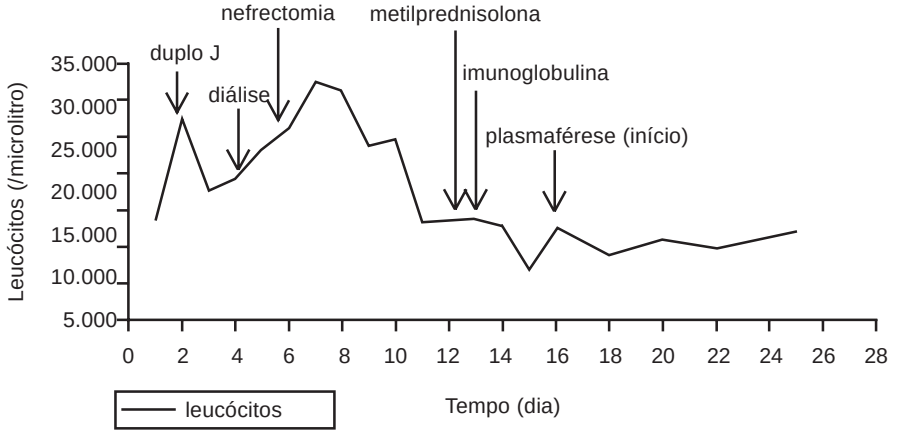


Gráfico 2 – Evolução do leucograma.

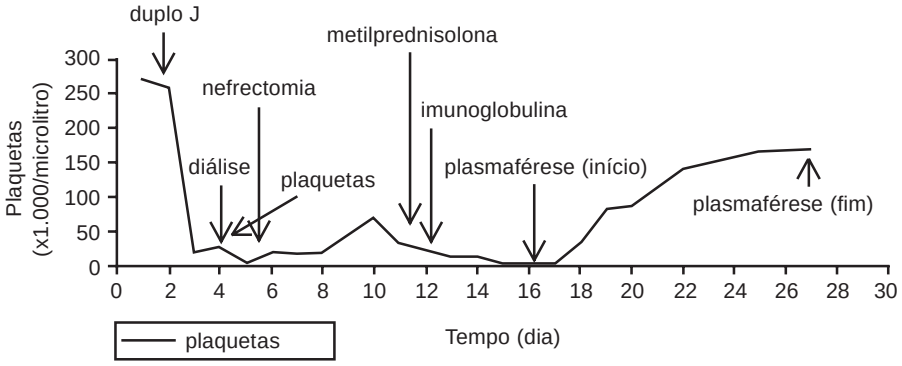


Gráfico 3 – Evolução da contagem de plaquetas.

presença de hemácias fragmentadas (esquistócitos) no esfregaço de sangue periférico, a elevação dos níveis séricos da enzima lactato-desidrogenase (LDH) e um aumento na contagem de reticulócitos (3).

Uma das causas reconhecidas de PTT é a infecção entérica pela *Escherichia coli* sorotipo O157 : H7, produtora de verocitotoxinas 1 e 2 (4,6). Embora mais rara, a infecção do trato urinário causada pela *Escherichia coli* sorotipo O103 : H2, igualmente produtora de verocitotoxinas, também tem sido relacionada à PTT (4,7). As verocitotoxinas são liberadas na circulação sistêmica, causando lesão microvascular em órgãos-alvo através de um processo mediado por citoquinas pró-inflamatórias tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) e as interleucinas. A lesão endotelial induz a formação de grandes multímeros do fator de von Willebrand, que, por sua vez, causam agregação plaquetária e formação de trombos na microvasculatura. A trombocitopenia ocorre devido à ativação e ao consumo plaquetário nos locais de lesão endotelial. A alta concentração de receptores glicolipídicos específicos para as verocitotoxinas na superfície das células endoteliais renais favorece a ligação das verocitotoxinas a esse órgão (4,6).

As infecções por *Escherichia coli* relacionadas à PTT são mais comuns em crianças (6). Quando ocorrem em adultos, tendem a apresentar um pior prognóstico e uma mortalidade de aproximadamente 90% com tratamento conservador (3,5,6,7). Fatores prognósticos adversos incluem baixos níveis de hemoglobina e alta contagem de leucócitos (maior que 20.000/μL) ao diagnóstico (4,7). Estudos recentes indicam que o prognóstico é favoravelmente influenciado pela terapia com plasmaférese com reposição de plasma fresco. Isso reduz a mortalidade de 90 para 20% (3,4,5,7). A plasmaférese deve ser idealmente iniciada dentro de vinte e quatro horas após o diagnóstico do quadro de PTT (2,4). O número de plasmaféreses necessário é extremamente variado. Sua freqüência pode ser reduzida quando houver aumento na contagem de plaquetas e diminuição no nível sérico da enzima desidrogenase láctica (LDH). Em nosso caso, utilizamos a dosagem de plaquetas para a monitorização da resposta ao tratamento e planejamento do número de plasmaféreses, não empregando a dosagem

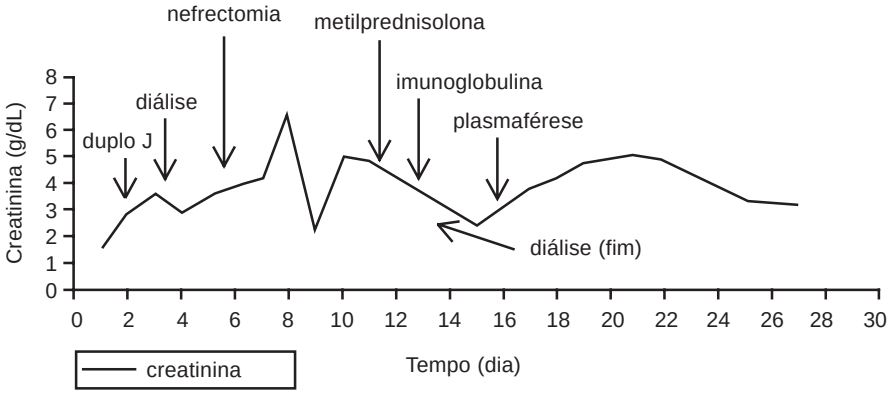


Gráfico 4 – Evolução dos níveis séricos de creatinina.

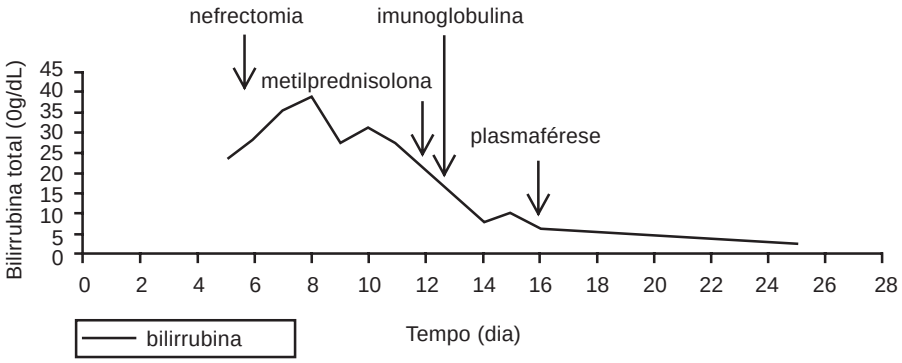


Gráfico 5 – Evolução dos níveis séricos de bilirrubina total.

da LDH como parâmetro, apesar de a mesma poder ser realizada adicionalmente. A base teórica para o uso da plasmaférese na PTT é a de que a mesma é capaz de remover do sangue circulante as verocitotoxinas, as citoquinas pró-inflamatórias e os multímeros do fator de von Willebrand (1,6). Na realidade, a plasmaférese empregada no tratamento da PTT é um dos melhores exemplos de como o conhecimento sobre a etiologia de uma doença pode indicar corretamente intervenções terapêuticas, e mudar o curso de sua evolução (1). A corticoterapia pode ser utilizada de maneira adjuvante à plasmaférese. O suporte dialítico transitório é freqüentemente necessário a fim de controlar as manifestações da insuficiência renal aguda (3,4), como ocorreu em nosso caso.

CONCLUSÃO

Nosso relato salienta a importância em se considerar o diagnóstico de PTT associada à sepse urinária por *Escherichia coli* na vigência de plaquetopenia, anemia hemolítica e insuficiência renal. Por ser uma ocorrência rara, a PTT associada à infecção por *Escherichia coli* pode ter seu diagnóstico retardado ou mesmo ignorado, o que reduz em muito as chances de sucesso terapêutico. É importante também ressaltar a necessidade da instituição precoce da plasmaférese como um método capaz de reduzir substancialmente as taxas de mortalidade por esse tipo de manifestação hematológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NABHAN C, KWANN HC. Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematol Oncol Clin North Am 2003; 17(1): 177-99.
2. ALLFORD SL, HUNT BJ, ROSE P, MACHIN SJ on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for standards in Haematology. Br J Haematol 2003; 120(4): 556-73.
3. DE LA RUBIA J, LÓPEZ A, ARRIAGA F, CID AR, VICENTE AI, MARTY ML, SANZ MA. Response to plasma exchange and steroids as combined therapy for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Acta Haematol 1999; 102: 12-6.
4. NEILD GH. Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and treatment. Kidney International 1998; 53 (suppl. 64): S45-S49.
5. LARA PN, COE TL, ZHOU H, FERNANDO L, HOLLAND PV, WUN T. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome. Am J Med 1999; 107: 573-9.
6. DUNDAS S, MURPHY J, SOUTAR RL, JONES GA, HUTCHINSON SJ, TODD WTA. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157 : H7 outbreak. The Lancet 1999; 354: 1327-30.
7. HOLLENBECK M, KUTKUHN B, AUL C, LESCHKE M, WILLERS R, GRABENSEE B. Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic-thrombocytopenic purpura in adults: clinical findings and prognostic factors for death and end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 76-81.