

TIFO MURINO EM PORTUGAL

EUGÉNIA ANDRÉ, RUTH CORREIA, PAULO CASTRO, MANUELA NETO, JOSÉ ROLA, FÁTIMA BACELAR, ISABEL OLIVEIRA, ILDA VELOSA, ANA FEIO, ARMINDO FILIPE

Serviço de Medicina Interna. Hospital do Desterro. Lisboa.

RESUMO

O tifo murino ou endémico é uma doença infecciosa de distribuição universal, de baixa prevalência nos países desenvolvidos, mas seguramente subdiagnosticada. A relativa benignidade e semelhança do quadro clínico com outras doenças infecciosas, a possível discricção da cadeia epidemiológica e o esquecimento da sua existência, dificultam o diagnóstico. Os autores descrevem um caso clínico cuja apresentação e evolução ilustram bem a necessidade de se estar alertado para a possibilidade desta entidade nosológica.

SUMMARY

Murine Typhus in Portugal

Murine typhus or endemic typhus is a wide spread infectious disease, with a low prevalence in developed countries, but surely underdiagnosed. Its relative benignity, the similarity to other infectious diseases and the discretion of its epidemiologic chain, as well as the usual unexpectedness of its existence, makes its diagnosis more difficult. The clinical presentation and evolution of this case illustrate the necessity of being aware of this nosological entity.

INTRODUÇÃO

A família das *Rickettsiaceae* é constituída por pequenas bactérias de forma bacilar, obrigatoriamente intracelulares. Existem na natureza em reservatórios animais e são transmitidas ao homem por artrópodes vectores.

Diferentes em muitas das suas características (distribuição geográfica e sazonal, epidemiologia e patogenicidade), partilham entre si aspectos genéticos e imunológicos, donde a semelhança dos mecanismos fisiopatológicos e manifestações clínicas.

A marca fisiopatológica das *Rickettsias* são as lesões de vasculite e perivasculite induzidas pela proliferação bacteriana nas células endoteliais dos pequenos vasos, alvo preferencial destes agentes. A formação de microtrombos leva a fenómenos isquémicos que podem ocorrer em qualquer localização, sendo os órgãos preferencialmente envolvidos: pele, cérebro, músculo cardíaco e esquelético, pulmão, rim e tracto gastrointestinal. Em casos com envolvimento vascular extenso pode haver trombocitopénia grave, coagulopatia de consumo, hipotensão e choque, azotémia pre-renal, gangrena das

extremidades e atingimento grave do SNC.

O quadro clínico é pleomórfico, variando a gravidade conforme o agente implicado. Assim, a febre das Montanhas Rochosas (*R. rickettsii*) e o tifo epidémico (*R. prowazekii*) são geralmente responsáveis por quadros graves, com mortalidade significativa (30 a 60%) quando não tratados, enquanto o tifo endémico (*R. typhi*) dá habitualmente quadros mais benignos, autolimitados e com taxas de mortalidade baixas (< 5%), mesmo sem terapêutica.

CASO CLÍNICO

Um homem negro de 45 anos, empregado de escritório, foi admitido no nosso Serviço a 16-11-94 por síndrome febril associado a cefaleias, mialgias, icterícia e colúria.

Natural de Angola mas residente na Europa há 29 anos, negava deslocações a África desde essa altura.

Aparentemente saudável até 4 dias antes do internamento, altura em que referia início súbito de febre alta, calafrio, cefaleias, mialgias, anorexia e astenia. Dois dias

depois, coloração icterícia das escleróticas, colúria, dor pleurítica na base do hemitórax esquerdo e dor nas plantas dos pés, quadro associado a quebra acentuada do estado geral pelo que recorreu ao Serviço de Urgência tendo sido internado.

Negava o aparecimento de lesões cutâneas ou das mucosas, bem como queixas referentes aos outros aparelhos e sistemas. Sem hábitos tabágicos e com consumo de álcool negligenciável, negava igualmente hábitos medicamentosos ou outras toxicodependências.

A história epidemiológica era aparentemente negativa: vivia em habitação com saneamento básico, embora em bairro degradado; negava viagens recentes, ingestão de água ou alimentos suspeitos, contacto com animais nomeadamente roedores e não notara a presença de pulgas, piolhos ou carraças no local de residência ou de trabalho. Não parecia pertencer a grupo de risco para infecção HIV.

À entrada estava prostrado, mas orientado e colaborante, com PA-100/50 mm Hg, FC-92/min, pulsos periféricos pouco amplos; febril (temp. ax. 39,5°C), icterício, desidratado e em oligoanúria. Não tinha lesões cutâneas nem adenomegalias. O exame cardiopulmonar era normal, à excepção de discretos fervores subcrepitanes na base esquerda. Hepatomegália de cerca de 3 cm, ligeiramente dolorosa à palpação, sem dor à percussão sobre o hipocôndrio direito. Edema dos tornozelos e pés, sem alteração dos pulsos e da temperatura locais. O exame neurológico era normal.

Dos exames complementares de diagnóstico destacavam-se uma anemia moderada normocítica e normocrômica (Hgb-10,4 gr/dl), leucocitose neutrófila da ordem dos 17000, trombocitopénia (30000 plaquetas) e VS de 75; retenção azotada, padrão de rabdomiólise e citólise hepática moderada.

A teleradiografia de tórax mostrava apenas opacificação do seio costo-frénico esquerdo e o ECG revelava extrassistolia supraventricular esporádica. Perante este quadro febril agudo com envolvimento multissistémico e repercussão grave sobre o estado geral, admitiu-se a etiologia infecciosa como mais provável. Na ausência de epidemiologia evocadora de qualquer dos agentes habituais, iniciou terapêutica com penicilina presumindo-se, embora por critério discutível, o diagnóstico de *Leptospire*.

A evolução na 1ª semana foi no sentido do agravamento: manteve temperaturas da ordem dos 40°C, acentuou-se a anemia, instalou-se uma pneumonia bilateral com derrame (fig.1), e ao 3º dia, isquémia dos dedos dos pés com áreas de necrose (fig.2). A pesquisa de plasmódio, Widal, Huddleson, Weil-Felix, monotest, serologia

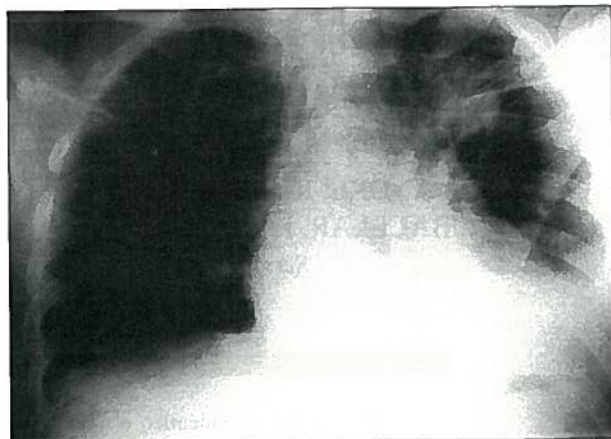


Fig. 1 - Pneumonia bilateral com derrame pleural esquerdo.



Fig. 2 - Isquémia grave dos dedos dos pés.

para hepatite B e C, Mantoux e pesquisas de BAAR foram negativas, bem como serologias repetidas para HIV 1 e 2 e Ag. p24; CD4 normais.

No início da 2ª semana chegaram-nos os seguintes resultados: uma única hemocultura (das várias realizadas), positiva para *Klebsiella pneumoniae*; ecocardiograma com vegetação sésbil no folheto anterior da válvula mitral (fig.3); exames de imagem do fígado revelando

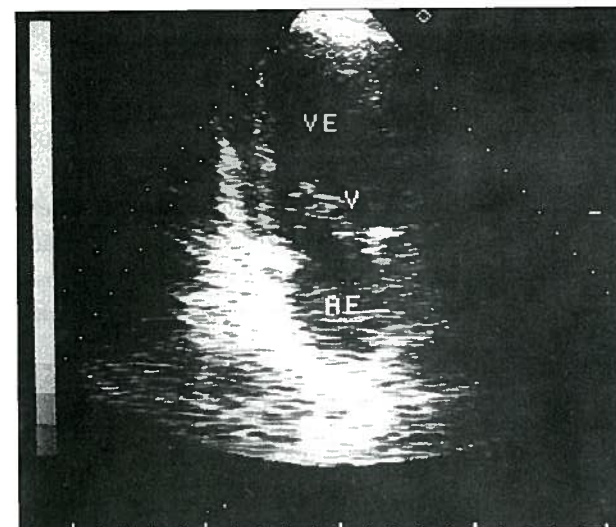


Fig. 3 - Ecocardiograma: vegetação sésbil no folheto anterior da válvula mitral.

volumosa massa necrosada no lobo direito, com algumas características sugestivas de processo infeccioso (abscesso?), não sendo possível excluir a hipótese de neoplasia primitiva ou secundária (figs. 4, 5, 6).

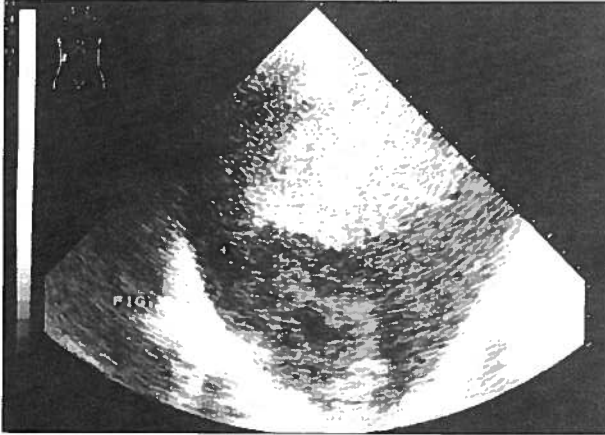


Fig. 4 - Ecografia: volumosa massa necrosada no lobo direito do fígado.



Fig. 5 - TAC: volumosa massa necrosada no lobo direito do fígado.

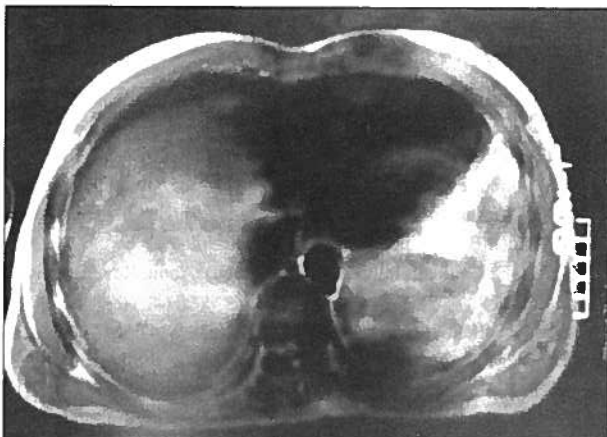


Fig. 6 - RMN: volumosa massa necrosada no lobo direito do fígado.

Impunha-se-nos o diagnóstico de endocardite a Gram negativo, apesar das reservas suscitadas por se tratar duma válvula sã em indivíduo imunocompetente.

Iniciou-se terapêutica com ceftazidima e gentamicina (segundo antibiograma), a que ao 4º dia se associou o metronidazol por se admitir infecção mista (anaeróbios) de possível abscesso hepático.

A partir dessa altura assistiu-se a evolução favorável do quadro clínico e laboratorial: à defervescência da febre associou-se recuperação progressiva do estado geral e do apetite, melhoria da pneumonia e da isquémia dos dedos, regressão rápida da massa hepática e mais gradual da vegetação cardíaca, a par da normalização progressiva dos parâmetros laboratoriais. Entretanto, as serologias para leptospira, legionella, febre Q, amebíase, borrelia e a repetição do Weil-Félix foram negativos, bem como o estudo para conectivites.

Ao fim da 3ª semana, estando o doente já em fase de convalescença, chegou-nos do Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas (CEVDI-INSA) a 1ª serologia suspeita para *Rickettsia typhi*. As 2ª (12.1.95) e 3ª (24.3.95) titulações, realizadas também pelo método de imunofluorescência revelaram valores de Ig. total de 1:520, compatíveis com infecção recente.

A descoberta deste caso de tifo murino foi possível porque, por rotina, no CEVDI-INSA, os soros recebidos para diagnóstico de rickettsioses são testados contra os três antígenos passíveis de existir entre nós: *Ehrlichia chaffensis*; *R. conorii* e *R. typhi*. Os soros foram enviados para o CDC-Atlanta que confirmou o diagnóstico.

DISCUSSÃO

Este resultado inequívoco levou-nos à reavaliação de todo o quadro clínico, com base em pesquisa bibliográfica, estudo que nos suscita as seguintes considerações.

O tifo murino ou endémico, provocado pela *R. typhi* ou *mooseri* pertence ao grupo tífico das rickettsioses do qual faz também parte o tifo epidémico (*R. prowazeki*). Ao contrário desta, que surge por surtos em condições higiénicas deficitárias, favoráveis à propagação do pio-lho (campos de refugiados, quartéis, instituições prisionais), a *R. mooseri* surge de forma esporádica onde quer que haja o reservatório (rato) e o vector (pulga do rato - *Xenopsylla cheopis*). Na proximidade de celeiros, armazéns de alimentos, instalações portuárias ou quaisquer recintos infestados por ratos, é possível a sua presença.

A pulga infecta-se ao picar o rato e excreta fezes contaminadas por rickettsias, que penetram o organismo humano através de escoriações da pele, incluindo lesões de coceira, por contacto directo com as mucosas (conjuntivas oculares) ou por inalação de poeiras ou aerossóis nelas originados. Após um período de incubação de 8 a

16 dias (média 10), instala-se um quadro dominado por febre alta remitente, cefaleias e mialgias; o envolvimento do SNC pode ir desde a letargia e obnubilação até ao delírio, convulsões, quadros de meningoencefalite, coma e atingimento de pares cranianos. O exantema, elemento importante no diagnóstico, pode ser exuberante ou frustre ou mesmo estar ausente. O atingimento pulmonar (desde a pneumonite até à pneumonia intersticial) pode surgir logo no início quando a doença é adquirida por via inalatória, evocando por vezes um síndrome gripal. Este facto, associado à ausência de exantema, faz com que a doença seja subdiagnosticada, o que pode afectar adversamente o prognóstico. Vários outros órgãos podem ser atingidos, sendo frequentes a miocardite com perturbações de ritmo e insuficiência cardíaca, a insuficiência renal por azotémia pré-renal ou por rabdomiólise, os fenómenos isquémicos periféricos de extensão variável (exantema petequiral, púrpura e gangrena); microenfartes no tubo digestivo podem simular quadros abdominais cirúrgicos; mais raramente ocorrem no pâncreas e fígado focos de necrose que podem predispor à infecção secundária.¹

O quadro descrito é comum às duas estirpes do grupo, sendo geralmente de maior gravidade no tifo epidémico ou exantemático. O diagnóstico assenta na epidemiologia e na clínica, e é confirmado pela serologia. Como as duas primeiras são muitas vezes pouco sugestivas e a serologia não está disponível antes da 2ª semana após o início dos sintomas, o diagnóstico pressupõe um alto grau de suspeição.

Apesar da considerável morbidade, todas as formas do grupo tífico são eminentemente curáveis. Os antibióticos de escolha são as tetraciclina e o cloranfenicol. A resposta à terapêutica é rápida, devendo esta ser mantida até 5 dias após o desaparecimento da febre.

Outros factores que influenciam desfavoravelmente o prognóstico são a idade acima dos 60 anos, a raça negra e a deficiência de G6PD.

No caso clínico presente destacam-se alguns aspectos que poderão aparecer como menos menos habituais no tifo endémico: a epidemiologia negativa, a ausência de exantema, a gravidade do quadro e o envolvimento de órgãos raramente afectados. A esse respeito cumpre-nos realçar alguns dados colhidos da bibliografia pesquisada.

Embora não apercebidos pelo doente, a conjugação dos factores epidemiológicos não seria difícil no bairro degradado em que vivia. Numa série de 200 casos documentados no Texas, apenas 26% dos doentes referiam contacto com pulgas e só 29% admitiam a presença de ratos^{2,3,4,5}. As lesões cutâneas estão ausentes em cerca

de 50% dos casos de tifo murino⁵. Neste doente não nos custa até admitir que possam ter sido tão ligeiras que pasassem despercebidas na pele negra. O factor rácico e a deficiência de G6PD, posteriormente documentada, terão influenciado a gravidade do quadro. Porém, mesmo na ausência destes factores, encontramos referência a quadros graves e até fatais de tifo endémico com falência de multiórgãos⁶, dos quais nos permitimos destacar um recente, em doente oriundo de Espanha⁷. Descritos também casos com envolvimento hepático e das vias biliares, endocardites com hemoculturas negativas^{8,9}, pericardite¹⁰, quadros de pseudo-oclusão intestinal¹¹, casos complicados com embolismo pulmonar¹². São estes exemplos elucidativos da variedade de complicações possíveis no tifo endémico.

Finalmente, em relação à terapêutica, estudos *in vitro* e *in vivo*, revelam sensibilidade das rickettsias a vários antibióticos: penicilina, eritromicina e josamicina, rifampicina, vancomicina e novas quinolonas, particularmente ciprofloxacina, pefloxacina e ofloxacina^{13,14}, alternativas terapêuticas para crianças e grávidas. Não encontramos referências a sensibilidade às cefalosporinas, aminoglicosídeos ou metronidazol. Apesar de não ser difícil aceitar alguma sensibilidade aos fármacos administrados, basta-nos admitir a hipótese de cura espontânea, de acordo com a história natural do tifo endémico.

Parece-nos este caso paradigmático de uma entidade clínica frequente em Portugal até há cerca de 50 anos¹⁵, que sendo hoje rara, não deixa de ser uma das rickettsioses mais prevalentes em todo o mundo, seguramente subdiagnosticada.

Para terminar citamos um título que nos parece, a este propósito, profundamente esclarecedor: *Murino typhus: forgotten but not gone*.¹⁶

BIBLIOGRAFIA

1. DAVID H. WALKER, J. STEPHEN DUMLER, SUZANA RADULORIC: Spotted fevers and rickettsial pox (111). In: Paul D. Hoepflich, M. Colin Jordan, Allan R. Ronald, eds. Infectious diseases. Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1994: 969-78
2. AZAD A. F.: Epidemiology of Murine Typhus. Annu. Rev. Entomol; 1990; 35:553-69
3. MARY E. WILSON, M.D., ALAN D. BRUSH, M.D., MADALON C. MEANY, M.D.: Murine Typhus Acquired during short-term Urban Travel. Am J Med; 1989; 87:233-4
4. J. STEPHEN DUMLER: Murine Typhus. Seminars in Pediatric Infectious Diseases; 1994; 5: 137-42
5. DUMLER JS, TAYLOR JP, WALKER DH: Clinical and laboratory features of murine typhus in South Texas, 1980 through 1987. JAMA; 1991; 266: 1365-70
6. WALKER DH, PARKS FM, BETZ TG, TAYLOR JP,

- MUEHLBERGER JW: Histopathology and immunohistologic demonstration of the distribution of *Rickettsia typhi* in fatal murine typhus. Am J Clin Pathol; 1989; 91: 720-4
7. PETHER JV, JONES W, LLOYD G, RUTTER DA, BARRY M: Fatal murine typhus from Spain (letter). Lancet; 1994; 344: 897-8
8. AUSTIN SM, SMITH SM Co B, COPPEL IG, JOHNSON JE: Serologic evidence of acute murine typhus infection in a patient with culture-negative endocarditis. Am J Med Sci; 1987; 293: 320-3
9. BUCHS AE, ZIMLICHMAN R, SIKULER E, GOLDFARB B: Murine typhus endocarditis. South Med J; 1992; 85: 751-3
10. GRAND A, GALLET J: Typhus murin revele par une pericardite. Arch Mal Coeur Vaiss; 1972; 65: 611-20
11. RABAU MY, WOLFSTEIN I: Murine typhus - an unusual cause for intestinal pseudoobstruction. Dig Dis Sci; 1980; 25: 314-5
12. POTASMAN I, BASSAN HM: Pulmonary embolism complicating murine typhus. J R Soc Med; 1986; 79: 367-8
13. P. BROUQUI, M.C. ROUSSEAU, M. DRANCOURT, D. RAOULT: Traitement des rickettsioses eruptives. Bull Soc Path Ex; 1993; 86: 336-41
14. MICHEL DRANCOURT and DIDIER RAOULT: Antimicrobial therapy of rickettsial spotted fever. In: Didier Raoult, M.D., Ph. D. eds. Antimicrobial Agents and Intracellular Pathogens. Florida: CRC Press, Inc 1993: 144-50
15. MANUEL REIMÃO DA CUNHA PINTO: Tifo Murino. Lisboa: IPO e Instituto Bacteriológico Câmara Pestana 1945
16. ESPERANZA L, HOLT DA, SINNOTT JT 4th, CANCIO MR, BRADLEY EA, DEUTSCH M. Murine typhus: forgotten but not gone. South Med J; 1992; 85: 754-5