

Tifo murino: uma infecção esquecida

Murine typhus: a forgotten infection

F. Godinho*, M. Soares**, I. Soares***, P. Abecasis[§]

Resumo

Apresenta-se um caso típico de tifo murino moderado em que, apesar dos seus aspectos epidemiológicos e clínicos habituais, o diagnóstico só foi feito retrospectivamente e não foi considerado quando o paciente se apresentou inicialmente.

Os autores discutem as causas do diagnóstico tardio e as suas implicações nos cuidados a estes pacientes, conduzindo a investigação desnecessária e morbilidade e mortalidade significativas com a demora do tratamento.

Palavras chave: tifo murino, rickettsiose, diagnóstico

Abstract

The authors present a typical case of mild murine typhus, in which the usual epidemiologic and clinical aspects were present, but the diagnosis was only made retrospectively and was not considered when the patient first presented.

The causes of the late diagnosis and its implications for patient care, which lead to unnecessary investigation and significant morbidity and mortality due to treatment-delay, are discussed.

Key words: murine typhus, rickettsial diseases, diagnosis

Introdução

As Rickettsiaceae constituem uma família de cocobacilos Gram negativos obrigatoriamente intracelulares. Mantêm-se na natureza através dum ciclo que envolve mamíferos como reservatórios e insectos como vectores. Os seres humanos são hospedeiros acidentais e não são úteis em propagar o organismo na natureza. A única excepção é o tifo epidémico, causado pela *Rickettsia prowaseki*, em que o ser humano é o principal reservatório e o piolho é o vector^{1,2,3}.

A marca fisiopatológica das Rickettsioses são as lesões de vasculite induzidas pela proliferação do microrganismo nas células endoteliais dos pequenos vasos. A vasculite linfo-histiocítica pode afectar qualquer órgão e, em casos graves, pode haver pneumonite intersticial, nefrite inters-

ticial, miocardite intersticial, meningite e triadite portal. Quando o envolvimento vascular é extenso pode haver uma perda substancial de volume intravascular, de albumina e de electrólitos e um consumo de leucócitos e plaquetas nos focos de infecção, levando a trombocitopenia grave, azotemia pré-renal, atingimento grave do SNC, insuficiência respiratória, hipotensão arterial, choque e falência multiorgânica^{1,3}.

O tifo murino ou endémico é uma doença febril aguda causada por *Rickettsia typhi*. Pertence ao grupo tífico das Rickettsioses, de que faz parte também o tifo epidémico, causado pela *Rickettsia prowaseki*. Foi identificado pela primeira vez como uma entidade clínicoepidemiológica distinta em 1926, por Maxcy. Em 1931 Dyer isolou a *Rickettsia typhi* de ratos e pulgas^{1,2}.

A *Rickettsia typhi* é mantida em ciclos hospedeiro mamífero/ vector pulga, sendo os ratos (*Rattus rattus* e *Rattus norvegicus*) e a pulga do rato oriental (*Xenopsylla cheopis*) o nicho zoonótico clássico².

As pulgas adquirem a *Rickettsia typhi* de ratos rickettsiémicos e ficam infectadas para o resto da vida. Os ratos não imunizados e os seres humanos são infectados quando fezes de pulga contaminam lesões pruríticas. Raramente a própria picada de pulga pode transmitir o organismo. Outra possível via de transmissão é a inalação de aerossóis de fezes secas de pulga².

Actualmente a maioria dos casos registados nos EUA são do Texas do Sul e da Califórnia do Sul, onde o ciclo clássico rato/pulga está ausente e o ciclo mais importante envolve o opossum e a pulga do gato, *Ctenocephalides felis*.

Recentemente foi isolada uma nova *Rickettsia* do grupo tífico que se verificou causar infecção humana semelhante ao tifo murino. Chama-se *R. felis* e aparece também nas pulgas dos gatos e opossums, no mesmo ambiente onde estes animais são infectados com *R. typhi*².

O tifo murino existe em todo o mundo mas é especialmente prevalente nas regiões costeiras temperadas e subtropicais. É uma doença essencialmente urbana e suburbana, ocorrendo sobretudo em locais em que os hospedeiros mamíferos trazem pulgas infectadas em estreita proximidade do homem^{1,4}.

A sua incidência tem vindo a diminuir em muitos países, particularmente naqueles em que foram tomadas medidas para erradicar o vector pulga e os hospedeiros mamíferos, sobretudo o rato. No entanto, a doença permanece um problema significativo a nível mundial, continuando a ser endémica em zonas de África, Ásia, Austrália, Europa e América do Sul.

Mesmo naqueles países em que se conseguiu um bom controlo das populações de vectores e hospedeiros admite-se que a frequência do tifo murino seja superior à que é de facto registada, devido a ser uma doença muito subdiagnosticada⁴.

É o que provavelmente se passa em Portugal, onde os

*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

[§]Director do Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Hospital Egas Moniz, Lisboa

Recebido para publicação a 10/10/01

primeiros doentes referidos na literatura datam de 1942 e 1944⁵. Não temos conhecimento de outros casos ocorridos em Portugal, a não ser muito recentemente – um caso de tifo murino grave num homem negro de 45 anos internado em Novembro de 1994 num hospital de Lisboa³ e um surto de 6 casos ocorrido entre Outubro e Dezembro de 1996 na ilha de Porto Santo (Arquipélago da Madeira)⁶.

A incidência máxima verifica-se nos meses quentes do Verão e princípio do Outono, embora possa ocorrer ao longo de todo o ano.

A maior parte dos doentes não se recorda de ter sido picado ou de ter estado exposto a pulgas e menos de metade refere contacto com os mamíferos hospedeiros.

Após um período de incubação de 8 a 16 dias (média 11 dias) instala-se um quadro caracterizado por um pródromo de cefaleias, mialgias, artralgias, náuseas e mal estar, seguindo-se, 1 a 3 dias depois, início súbito de arrepios e febre. Quase todos os doentes referem náuseas e vômitos no início da doença. A duração da doença não tratada é em média de 12 dias. O exantema é detectado em 18% dos doentes na apresentação, aparecendo em média 2 dias mais tarde em 50% dos doentes e nunca aparecendo nos restantes. O exantema macular inicial é muitas vezes detectado pela inspecção cuidadosa da axila ou da face interna do braço. Torna-se em seguida maculopapular e atinge, mais frequentemente, o tronco que as extremidades. Só é detectado em 20% dos doentes de raça negra ou pele escura^{1,2,4}.

É frequente haver atingimento pulmonar significativo no tifo murino, sendo que 35% dos doentes têm tosse seca e, em 23% dos que fazem radiografia de tórax, é detectada a presença de pneumonia intersticial, edema pulmonar ou derrame pleural. Menos frequentemente, os doentes apresentam dor abdominal, icterícia, ataxia, convulsões, confusão, estupor e coma.

Nos resultados analíticos é frequente encontrar anemia e leucopenia na fase inicial, seguida de leucocitose mais tardiamente, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevação ligeira das transaminases e azotemia pré-renal. A elevação da TGO é a alteração analítica mais frequente do tifo murino, aparecendo em cerca de 90% dos doentes. O exame do LCR é em regra normal^{1,2}.

O curso clínico do tifo murino é habitualmente não complicado. No entanto, em doentes ocasionais podem surgir complicações, como alterações graves do SNC, insuficiência renal, insuficiência hepática, insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica, hematemeses ou hemólise (em doentes com deficiência de G6PD). Cerca de 10% dos doentes hospitalizados necessitam de internamento em UCI e, destes, aproximadamente 4% morrem de infecção^{1,2,7}.

As formas mais graves da doença, em regra, associam-se a idade avançada, tratamento prévio com sulfonamidas, atraso no diagnóstico, hipoalbuminemia, desequilíbrio electrolítico

ou alterações nos índices de função renal^{1,2,4}.

O diagnóstico precoce está ligado à suspeita clínica, não devendo o tratamento ser adiado até se obter confirmação laboratorial. O principal método de confirmação laboratorial é serológico e o diagnóstico serológico é retrospectivo, porque os títulos positivos começam a aparecer ao fim de 1 semana do início da doença e generalizam-se a todos os doentes só ao fim de 2 semanas. A reacção de Weil-Felix, que é inespecífica e pouco sensível, não serve para estabelecer um diagnóstico definitivo, devendo, em vez disso, serem usados testes serológicos específicos feitos com antigénios de *R. typhi* (IFA). Pode-se ainda confirmar o diagnóstico por PCR ou por demonstração imuno-histológica de *R. typhi* nos tecidos. Muitos doentes começam por ser investigados por febre de origem indeterminada, mas a presença de manifestações sistémicas associadas com febre deve-nos fazer pensar em tifo murino, sendo esta a única forma de chegar ao diagnóstico precoce desta doença¹.

A terapêutica clássica consiste em doxiciclina ou cloranfenicol. Estudos recentes com fluoroquinolonas parecem demonstrar que estes fármacos podem ser alternativas eficazes^{1,8}. A prevenção dirige-se essencialmente no sentido do controlo dos vectores e potenciais hospedeiros.

Caso clínico

Uma mulher de 54 anos, de raça negra, natural de Cabo Verde, residente em Oeiras há 20 anos, casada, funcionária do Ministério da Agricultura, foi internada no Serviço de Medicina II do Hospital Egas Moniz em 21 de Agosto de 1995 por síndrome febril de etiologia a esclarecer. Da história epidemiológica salienta-se habitação em meio urbano com condições sanitárias razoáveis e ausência de contacto com animais, incluindo ratos e pulgas. Não tinham ocorrido deslocações recentes. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes.

Cerca de oito dias antes do internamento iniciara quadro súbito de cefaleias frontais intensas, calafrios, febre, artralgias metacarpofalângicas, do joelho e tornozelo esquerdos e tosse seca esporádica. No dia do internamento apresentava-se febril (39°C), com exantema maculopapular no dorso das mãos e face anterior das pernas, prurido cutâneo generalizado e edema periorbitário bilateral. Dois dias depois o exantema já tinha desaparecido.

Dos exames complementares de diagnóstico destacava-se uma anemia ligeira (Hb - 10,3 g/dl) com características laboratoriais de anemia de doença crónica (ferro sérico de 10µg/dl, ferritina >1200ng/ml e transferrina de 1,83), velocidade de sedimentação muito elevada (91mm/h), PCR elevada (58.7), alteração ligeira da bioquímica hepática (TGO de 62 U/l e LDH de 1220 U/l) e reacção de Weil-Felix (OX2) positiva a 1/640. As provas de função renal, os testes de coagulação, a análise sumária de urina, os anticorpos antinucleares, os anticorpos anticardioplipina, os testes de Coombs directo e indirecto, as reacções de Widal,

Hudleson e Paul-Bunnell, o VDRL, o TASO, as serologias para *Borrelia burgdoferi*, VIH 1e 2, VHC e Parvovírus B19 e o teste de Mantoux foram negativos. As serologias para VHB, CMV, VEB e toxoplasmose foram compatíveis com infecção antiga. Várias hemoculturas e uroculturas e uma mielocultura – em meio Universal, em Bactec e em meio NNN para *Leishmania* – foram também negativas. A radiografia do tórax, o ecocardiograma, a ecografia abdominal, renal e pélvica e a TAC toracoabdominal foram normais. A biopsia hepática não mostrou alterações.

Entretanto, durante o internamento foi pedida serologia para Rickettsias, tendo sido enviada uma amostra de sangue para o Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infecciosas (CEVDI-INSA). O resultado da 1ª titulação (títulos de anticorpos anti - *R. typhi* IgM 1/40 e IgG 1/512) aponta para o diagnóstico de tifo murino. Este diagnóstico foi posteriormente confirmado pelas 2ª, 3ª e 4ª titulações, feitas, respectivamente, em Outubro, Novembro de 1995 e Maio de 1996, em que se verificou uma negatificação do título de IgM (Novembro de 1995) e uma subida do título de IgG para 1/1024 (Outubro de 1995) e posterior descida para 1/256.

A situação da doente evoluiu de forma benigna, tendo-se verificado, a partir do 12º dia de internamento, redução gradual da pirexia, embora com alguns episódios de temperatura sub-febril já na fase de convalescença, e desaparecimento progressivo mas lento dos sintomas e do mal estar. Não foi instituída qualquer terapêutica antibiótica.

Discussão

Em todos os aspectos da epidemiologia e da evolução clínica, o caso clínico aqui descrito é típico de um caso de tifo murino de evolução benigna. No entanto, o diagnóstico foi apenas feito retrospectivamente e a doente foi submetida a alguns exames que teriam sido desnecessários caso o tifo murino tivesse sido incluído no diagnóstico diferencial desde o início.

O que aconteceu não é inédito e tem vindo a ser descrito por vários autores^{4,9}. À medida que o tifo murino se torna menos frequente, o diagnóstico é menos prontamente considerado. Num estudo publicado em 1991, nos EUA, o tifo murino foi hipótese de diagnóstico inicial apenas em 11% dos doentes⁴, enquanto num estudo publicado em 1945 o foi em 44% dos doentes¹⁰.

A epidemiologia típica do tifo murino é a “ausência de epidemiologia”. A maior parte dos doentes vive em meio urbano e nega contacto com pulgas e ratos ou com os outros hospedeiros mamíferos possíveis^{1,4,11}. Foi isso que aconteceu com esta paciente. Estes doentes não referem a epidemiologia habitual das Rickettsioses mais frequentes (deslocação ao campo, contacto com animais).

É sabido que a tríade clássica das infecções a Rickettsias (febre, cefaleias e exantema) tem pouca utilidade para o diagnóstico do tifo murino^{1,4}. Enquanto a febre e as cefa-

leias são frequentes na apresentação, o exantema em regra não está presente no primeiro contacto com o médico, que ocorre em média 4 dias após o início dos sintomas, não sendo por isso detectado em doentes ambulatoriais e só aparecendo mais tardiamente em 50% dos doentes⁴. Por outro lado a doente era de raça negra e é reconhecida a dificuldade de detecção de exantemas em pessoas de pele escura¹⁰. Num estudo publicado em 1991 é referido que o pequeno número de doentes de raça negra incluídos pode dever-se a esse facto⁴.

No caso desta doente as lesões cutâneas descritas à entrada no Banco são escassas e subtis e já tinham desaparecido quando a doente é vista pela primeira vez na enfermaria, não tendo sido por esse motivo valorizadas para o diagnóstico.

A doente apresentava sintomas, sinais e alterações analíticas que apontavam para envolvimento multissistémico, embora de pouca gravidade. Assim, a doente apresentava cefaleias, tosse seca, artralgias, um exantema maculopapular de curta duração e, laboratorialmente, anemia de doença crónica e elevação da TGO e LDH. Considera-se que a chave para o diagnóstico precoce desta doença é a presença de febre associada a manifestações multissistémicas¹.

De notar que não faltava nesta doente evidência de lesão hepática ligeira, que é muito mais frequente no tifo murino do que nas outras Rickettsioses vasculotrópicas⁴.

Nenhuma das alterações habitualmente associadas a gravidade nas Rickettsioses foi vista neste caso. Assim, a doente não apresentava hipoalbuminemia, hiponatremia, trombocitopenia, coagulopatia, arritmia cardíaca, insuficiência renal, insuficiência respiratória, sinais de disfunção do SNC ou hemólise – usualmente associada com deficiência de G6PD. Por outro lado, a doente não era idosa e não tinha feito terapêutica prévia com antimicrobianos contendo sulfonamidas, factores que também se associam a gravidade.

A defervescência deu-se por lise, havendo curtos períodos de temperatura subfebril na convalescença, o que também está descrito nesta doença.

O teste de Weil-Felix foi efectuado e o facto do resultado ter sido positivo para OX2 e não para OX19, como é mais frequente, levou-nos a interpretá-lo como reactividade não específica, o que também não é inédito acontecer. Foi no entanto este resultado positivo que nos levou a fazer testes de diagnóstico serológico específicos para Rickettsias (IFA), que nos conduziram ao diagnóstico definitivo.

O tifo murino pode ser grave ou mesmo fatal numa pequena percentagem de casos (1 a 4%), se não for adequadamente tratado.

Os escassos casos referidos em Portugal devem-se provavelmente a um baixo índice de suspeição, pelo que é importante chamar a atenção para esta doença, possivelmente mais difundida e cujo diagnóstico precoce pode permitir uma terapêutica atempada e eficaz^{1,4,9,12}.

Bibliografia

1. Dumler JS, Walker DH. Murine typhus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone 1995: 1737-1739.
2. Woodward TE. Rickettsial diseases. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauc AS, Kasper DL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill 1994: 747-757.
3. André E, Correia R, Castro P, Neto M, Roler J, Bacelar F, Oliveira I, Velosa I, Feio A, Filipe A. Tifo murino em Portugal. Acta Médica Portuguesa 1998; 11: 81-85.
4. Dumler JS, Taylor JP, Walker DH. Clinical and Laboratory Features of murine typhus in South Texas, 1980 through 1987. JAMA 266: 1365-1370.
5. Pinto MRC. Tifo Murino. Lisboa: IPO e Instituto Bacteriológico Câmara Pestana. 1945.
6. Freitas E, Freitas L, Barros A, Bacelar F, Filipe A, Almeida V, Fraga C, Ferreira C, Borges F. Murine typhus: an outbreak in Porto Santo Island-Madeira Archipelago. Eur J Int Med 1997; 8 (1): 120.
7. Fether JVS, Jones W, Lloyd G, Rutter DA, Barry M. Fatal murine typhus from Spain. The Lancet 1994; 344: 897-898.
8. Strand O, Stromberg A. Case Report: Ciprofloxacin treatment of murine typhus. Scand J Infect Dis 1990; 22: 503-504.
9. Esperanza L, Holt DA, Sinnot IVJT, Lanio MR, Bradley EA, DeutschM. Murine typhus: Forgotten but not gone. South Med J 1992; 85: 754-755.
10. Stuart BM, Pullen RI. Endemic (murine) typhus fever: clinical observations of 180 cases. Ann Intern Med 1945; 23: 520-536.
11. Wilson ME, Brush AD, Meany MC. Murine typhus acquired during short-term urban travel. Am J Med 1989; 87: 233-234.
12. Woodward TE. Keep murine typhus in mind. JAMA 1986; 255: 2211-2212.