

## FEBRE PURPÚRICA BRASILEIRA: RESULTADOS PRELIMINARES DA INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

K. IRINO (1); I. M. L. LEE (1); M. KAKU (1); M. C. C. BRANDILEONE (1); C. E. A. MELLER (1),  
C. E. LEVY (2); S. E. BERKLEY (3); D. W. FLEMING (3); G. A. SILVA (4) & L. HARRISON (3)

### RESUMO

Em várias regiões do interior do Estado de São Paulo, notificou-se a partir do final de 1984 a 1986, a ocorrência de doença até então desconhecida, com características clínicas, em muitos aspectos, semelhante à meningococemia. Esta síndrome foi denominada Febre Purpúrica Brasileira (FPB). Em quinze dos casos com quadro clínico compatível com a síndrome, o *Haemophilus aegyptius* foi isolado a partir de culturas de sangue, de líquido cefalorraquidiano sanguinolento, de secreção conjuntival e orofaríngea. Analisa-se a importância deste achado, face à existência de somente um relato na literatura, de infecção sistêmica por bactérias desta espécie.

**UNITERMOS:** *Haemophilus aegyptius*; Hemocultura e Líquido cefalorraquidiano; Febre Purpúrica Brasileira; Conjuntivite.

De outubro de 1984 a março de 1985 e novamente durante o primeiro semestre de 1986, foi detectada a ocorrência de uma doença que acometia crianças, na faixa etária de 2 meses a 10 anos, eutróficas, caracterizando-se clinicamente por início súbito, com febre alta associada a vômitos e dor abdominal, geralmente evoluindo em 12 a 48 horas para o aparecimento de púrpura, colapso vascular, necrose de pele e apresentando alta letalidade. O quadro clínico e anátomo-patológico apresentou-se semelhante à meningococemia, entretanto, não foram verificadas, nestes pacientes, evidências clínicas de meningite<sup>3</sup>.

A investigação laboratorial dos casos suspeitos ocorridos em 1984 e 1985, em que foi possível a obtenção de sangue e líquor, revelou exames bacteriológicos e testes de imunodiagnóstico negativos para os agentes frequentemente associados a quadros clínicos semelhan-

tes à meningococemia. Vale salientar que na maioria desses casos houve administração prévia de antibióticos.

Os casos notificados no Estado de São Paulo, segundo o Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde (CVE), ocorreram na sua maioria, em áreas periféricas de pequenos municípios do interior paulista, abrangendo as regiões administrativas de Bauru e Marília em 1984-1985 e, além desta última, as de Ribeirão Preto, Presidente Prudente, São José do Rio Preto e Campinas em 1986. Casos semelhantes foram notificados em 1984, no município de Londrina, Estado do Paraná.

Estudos preliminares desses episódios demonstraram a concomitância de casos desse agravo com epidemias de conjuntivite purulenta no mesmo município e a inexistência de casos confirmados de meningite bacteriana nas cidades atingidas.

(1) Instituto Adolfo Lutz. Av. Dr. Arnaldo, 355. 01246 São Paulo, SP. — Brasil.

(2) Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. 14100 Ribeirão Preto, SP. — Brasil.

(3) Centers For Disease Control, Meningitis and Special Pathogens Branch-Building 1-5403 — Atlanta, GA 30333, USA.

(4) Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 188. 05403 São Paulo, SP. — Brasil.

Estudo caso-controlado abrangendo casos suspeitos dessa moléstia, levado a efeito no município de Promissão (São Paulo), local em que ocorrera anteriormente epidemia de conjuntivite purulenta, sugeriu correlação positiva entre essa conjuntivite e o agravo em questão<sup>5</sup>. Analisando-se os óbitos entre esses casos, observou-se que a maioria deles havia sido atingida por conjuntivite purulenta 3 a 15 dias antes do início da doença<sup>3,5</sup>.

Investigações epidemiológicas efetuadas em áreas dos municípios de Promissão, Bauru, Bastos e Lins por meio de corte transversal e através de amostra probabilística das crianças menores de 10 anos, demonstravam ser o *Haemophilus aegyptius* o agente mais freqüente nas conjuntivites purulentas identificadas (tabela I). Utilizaram-se como técnicas laboratoriais a bacterioscopia pela coloração de Gram, culturas e identificação em meios apropriados. Esses dados sugeriam estarmos diante de uma doença ainda não descrita na literatura, que passou a ser denominada Febre Purpúrica Brasileira<sup>3</sup> (F.P.B.).

TABELA I

Isolamento do *Haemophilus aegyptius* de cultura das secreções conjuntivais em amostra de crianças menores de 10 anos, residentes em áreas do Município de Bastos, Bauru e Lins, Estado de São Paulo, 1985

Grupos Estudados	Isolamento de <i>H. aegyptius</i>				Total de Crianças	
	Sim		Não		n.*	%
	n.º	%	n.º	%		
C*	11	(35,5)	20	(64,5)	31	(100,0)
A**	4	(23,5)	13	(76,5)	17	(100,0)
N***	1	(5,5)	17	(94,5)	18	(100,0)
Total	16	(24,2)	50	(75,8)	66	(100,0)

\* C — crianças com conjuntivite aguda

\*\* A — crianças convalescentes de conjuntivite

\*\*\* N — crianças sãs

Dos casos ocorridos durante o período de 1984 a 1986 e considerados suspeitos de F.P.B. pelo C.V.E., 37 foram submetidos a cultura de sangue e/ou líquido cefalorraquidiano sangüinolento (LCR), secreção da conjuntiva e orofaringe, nos laboratórios do Instituto Adolfo Lutz.

Em 15 destes casos (40,5%), 11 dos quais procedentes da região administrativa de Ribeirão Preto, dois da região administrativa de São

José do Rio Preto, um da região administrativa de Marília e um da região administrativa de Presidente Prudente, foram isolados bacilos Gram-negativos classificados como pertencentes ao gênero *Haemophilus*, por características morfológicas e culturais. Testes bioquímicos<sup>7</sup> e a reação de hemaglutinação<sup>4</sup>, caracterizaram estes microrganismos como *H. aegyptius* (tabela II). Destes 15 casos, 10 tiveram apenas positividade à hemocultura, não tendo sido feita análise do LCR. Dois foram positivos ao LCR, não tendo sido feita hemocultura. Um foi positivo em ambos os materiais biológicos, um positivo ao LCR e negativo à hemocultura e um positivo à hemocultura e negativo ao LCR. Observamos que a hemocultura foi positiva em 80% dos casos em que se isolou o *H. aegyptius*.

TABELA II

Isolamento do *H. aegyptius* de materiais biológicos de 37 casos de febre purpúrica brasileira

Material Biológico	Exame bacteriológico		
	Positiva	Negativa	Não Realizada
Sangue	12	22	3
Líquido cefalorraquidiano	4	2	31
Secreção conjuntival	2	0	35
Secreção de orofaringe	2	0	35

Obs.: a) Os 2 casos positivos em secreção conjuntival foram também positivos em secreção de orofaringe e no sangue.

b) Dos 4 casos positivos em líquido cefalorraquidiano, 1 foi positivo também no sangue e outro negativo. Nos outros 2, não foi realizada hemocultura.

c) Um dos casos negativos ao líquido cefalorraquidiano apresentou positividade à hemocultura.

d) Nos 4 casos de líquido cefalorraquidiano positivo, a amostra se mostrava sangüinolenta.

O *H. aegyptius* ou bacilo de Koch-Weeks foi sempre responsabilizado como agente etiológico das conjuntivites agudas e subagudas, principalmente em países de clima quente, onde comportam-se freqüentemente sob a forma epidêmica<sup>1</sup>.

Desde a sua descrição há cerca de 100 anos, só recentemente, em um único relato<sup>12</sup>, o *H. aegyptius* foi descrito como agente etiológico de doença sistêmica no homem. O seu isolamento a partir de culturas de sangue e LCR sugere alguma alteração no seu comportamento.

A semelhança do que tem ocorrido com outros grupos bacterianos, a aquisição de um determinado plasmídeo poderia estar possivelmente relacionada ao caráter invasivo apresentado pelas cepas de *H. aegyptius* isoladas de casos de F.P.B.

A distinção entre *H. influenzae* e *H. aegyptius*, foi sempre bastante controversa, uma vez que são poucos os caracteres bioquímicos que os diferenciam. Determinados autores<sup>10</sup> consideram que os caracteres morfológicos, bioquímicos e de cultivo permitem diferenciar as duas espécies; outros<sup>6</sup> consideram que as características diferenciais são insuficientes para manter o *H. aegyptius* como uma espécie distinta e classificam-no como biotipo III do *H. influenzae*. As experiências de transformação<sup>2,8,9</sup> e os estudos de hibridização DNA/DNA<sup>11</sup> de cepas-padrão de *H. influenzae* e *H. aegyptius*, têm demonstrado que, sob o ponto de vista genético, o *H. influenzae* e o *H. aegyptius* constituem uma única espécie.

Os resultados do presente estudo, ainda que preliminares, sugerem uma forte associação entre o *H. aegyptius* e a Febre Purpúrica Brasileira.

Considerando que o conjunto de caracteres fenotípicos constituem um critério fundamental para a definição do gênero e que os parâmetros genéticos definem a espécie bacteriana, somente os estudos de hibridização de DNA/DNA irão fornecer dados seguros para a definição da exata posição taxonômica das cepas isoladas dos casos de F.P.B.

### CONCLUSÕES

- 1) Foram isoladas e identificadas bactérias da espécie *H. aegyptius*, a partir de culturas de sangue e líquido em 15 casos suspeitos de F.P.B.
- 2) É recomendável a realização de hemoculturas em pacientes com quadro febril de origem indeterminada, objetivando o possível isolamento de bactérias da espécie *Haemophilus aegyptius*, sempre que o quadro febril for precedido de conjuntivite purulenta

na vigência de epidemia dessa afecção ocular.

### SUMMARY

#### Brazilian purpuric fever: preliminary results on its etiology.

In the hinterland of the São Paulo State, Brazil, a so far non observed disease has been reported from 1984 to 1986. The disease had the clinical characteristics of meningococemia and the syndrome was named Brazilian Purpuric Fever. In fifteen patients *Haemophilus aegyptius* was isolated from blood cultures, spinal fluid and conjunctival and oropharyngeal secretions. This paper analyses the importance of such findings in relation to one single previous report of a systemic infection caused by such bacteria.

### AGRADECIMENTOS

Agradecemos a colaboração das equipes regionais de epidemiologistas da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SESSP) e da equipe da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da U.S.P., responsáveis pelas investigações clínicas e epidemiológicas dos casos de F.P.B. incluídos na presente publicação, da equipe dos laboratórios regionais do Instituto Adolfo Lutz e dos técnicos do Centro de Vigilância Epidemiológica S.E.S. — SP.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBRITTON, W. L. — Infections due to *Haemophilus* other than *H. influenzae*. Ann. Rev. Microbiol., 36: 199-216, 1982.
2. ALBRITTON, W. L.; SETLOW, J. K.; THOMAS, M.; SOTTNEK, F. & STEIGERWALT, A. G. — Heterospecific transformation in the genus *Haemophilus*. Molec. gen. Genet., 193: 358-363, 1984.
3. BRAZILIAN Purpuric Fever Task Force — Preliminary report: epidemic fatal purpuric fever among children — Brazil. M.M.W.R., 34(16): 217-219, 1985.
4. DAVIS, D. J.; PITTMAN, M. & GRIFFITTS, J. J. — Hemagglutination by the Koch-Weeks bacillus. J. Bact 59: 427-431, 1950.
5. FLEMING, D. W.; BERKLEY, S. F.; BROOME, J. V.; BRANDILEONE, M. C. C.; WALDMAN, E. A. & the Brazilian Purpuric Fever Study Group — *Haemophilus aegyptius* conjunctivitis associated with Brazilian

- purpuric fever. In: *Annual Meeting of the American Society for Microbiology*, 86 th., Washington, D.C., 1986. Abstract C2.
6. KILIAN, M. — A taxonomic study of the genus *Haemophilus* with the proposal of a new species. *J. gen. Microbiol.*, 93: 9-62, 1976.
  7. KILIAN, M. & BIBERSTEIN, E. L. — *Haemophilus* Winslow, Broadhurst, Buchanan, Krumwiede, Rogers and Smith, 1917. In: KRELG, N. R. & HOLT, J. G. — *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Baltimore. Williams and Wilkins, 1984. V. 1. p. 558-569.
  8. LEIDY, G.; HAHN, E. & ALEXANDER, H. E. — Interspecific transmutation in *Haemophilus*: a possible index of relationship between *H. influenzae* and *H. aegyptius*. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 102: 86-88, 1959.
  9. LEIDY, G.; JAFFEE, I. & ALEXANDER, H. E. — Further evidence of a high degree of genetic homology between *H. influenzae* and *H. aegyptius*. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 118: 671-679, 1964.
  10. MAZLOUM, H. A.; KILIAN, M.; MOHAMED, Z. & SAID, M. D. — Differentiation of *Haemophilus aegyptius* and *Haemophilus influenzae*. *Acta. path. microbiol. scand.*, 90: 109-112, 1982.
  11. POHL, S. — DNA relatedness among members of *Actinobacillus*, *Haemophilus* and *Pasteurellae*. In: KILIAN, M.; FREDERIKSEN, W. & BIBERSTEIN, E. L., ed — *Haemophilus, Pasteurella and Actinobacillus*. London, Academic Press, 1981. p. 245-253.
  12. PORATH, A.; WANDERMAN, K.; SIMU, A.; VIDNE B. & ALKAN, M. — Case Report: endocarditis caused by *Haemophilus aegyptius*. *Amer. J. med. Sci.*, 292: 110-111, 1986.
- Recebido para publicação em 29/11/86.