

Difteria. Relato de caso e revisão de literatura*

Diphtheria. Case report and literature review

Thiago Mamôru Sakae¹, Gislene Rosa Feldman Moretti Sakae², Pablo Vinicius de Lucca Dias², Péricles Brasil Spartalis Jr³, Rogério Sobroza Mello⁴

*Recebido do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A difteria é uma doença infecciosa aguda, causada pelo bacilo toxigênico *Corynebacterium diphtheriae*. É caracterizada por placas pseudomembranosas típicas que frequentemente se alojam nas amígdalas, faringe, laringe, nariz, outras mucosas e na pele. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de difteria em paciente com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1).

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 24 anos, apresentando odinofagia iniciada há três dias, com importante piora na consulta, associado à disfagia, febre (38° C), calafrios, mal estar, queda importante do estado geral. Relatou diagnóstico de DM1 em tratamento com insulino terapia há cinco anos. Calendário vacinal completo. Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, taquicárdico, desidratado, toxêmico e febril. Sem adenopatia cervical. Sem sinais de rigidez de nuca. Oroscofia apresentando hiperemia e presença de placas pseudomembranosas branco-acinzentadas, aderentes na região de úvula e pilares. Os exames laboratoriais solicitados apresentaram leucograma: 27400 leucócitos com 10% bastões; glicemia de jejum 347; gasometria arterial pH 7,20 PCO₂ 24 PO₂ 104 HCO₃ 11, Be = 14; TAP 78/1,25 KPTT 30. Hemoculturas negativas. O paciente evoluiu com piora clínica, apresentando intensa toxemia e prostração. Colocado em isolamento de aerossóis em ambiente de terapia intensiva. Iniciado tratamento clínico com soro antidiftérico e antibioticoterapia. Evoluiu com melhora importante

em cinco dias. Trinta dias após, no resultado da cultura foi identificado e isolado o bacilo.

CONCLUSÃO: A difteria é doença de notificação e investigação obrigatória, com letalidade relativamente alta. Com a vacinação DPT (difteria, *pertussis*, tétano) os números de casos no Brasil e no mundo vêm decrescendo progressivamente. No entanto, deve-se alertar para um possível diagnóstico diferencial principalmente em pacientes imunodeprimidos como o do presente estudo.

Descritores: Diabetes *mellitus* tipo 1, Difteria.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Diphtheria is an acute infectious disease caused by bacillus toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. It is characterized by typical pseudomembranous plaques that often become lodged in the tonsils, pharynx, larynx, nose, other mucous membranes and skin. We report a case of diphtheria in a patient with type 1 diabetes mellitus.

CASE REPORT: A male patient, 24 years, presenting with sore throat for three days beginning with significant worsening in the query, associated with dysphagia, fever (38° C), chills, malaise, substantial reduction in the overall state. Reported diagnosis of type 1 diabetes treated with insulin for five years. Vaccination schedule complete. Physical examination showed regular condition, tachycardia, dehydration, toxemia and feverishness. No cervical adenopathy. No signs of neck stiffness. Oroscopy showing hyperemia and pseudomembranous plaques greyish-white, adherent in the region of the uvula and pillars. Laboratory tests showed WBC requested: 27400 leukocytes with 10% rods, fasting glucose 347; arterial blood pH 7.20 pCO₂ 24 pO₂ 104 HCO₃ 11, Be = 14, TAP 78 / 1.25 KPTT 30. Negative blood cultures. The patient evolved with clinical worsening, with intense toxemia and prostration. Posted on isolation of aerosols in the intensive care setting, clinical treatment with antidiphtheritic serum and antibiotics. Changes with significant improvement in five days. Thirty days after the culture results was identified and isolated the bacillus.

CONCLUSION: Diphtheria is a disease of compulsory notification and investigation, with relatively high mortality. Vaccination with DPT (diphtheria, *pertussis*, tetanus) the numbers of cases in Brazil have been falling steadily. However, it should be alert for a possible differential diagnosis especially in immunocompromised patients such as the present study

Keywords: Diabetes Mellitus Type 1, Diphtheria.

1. Médico, Doutorando em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Mestre em Saúde Pública – Epidemiologia (UFSC). Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.

2. Médico Residente do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Tubarão, SC, Brasil.

3. Médico. Programa de Pós-Graduação em Neurocirurgia, L' *Hôpital Pierre Wertheimer*. Lyon. França.

4. Médico Infectologista do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Tubarão, SC, Brasil.

Apresentado em 18 de março de 2010

Aceito para publicação em 28 de julho de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Rogério Sobroza de Mello

Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) Unidade Hospitalar de Ensino.

Av. Marcolino Martins Cabral, anexo ao HNSC

88701-900 Tubarão, SC.

E-mail: rogerio.mello@unisul.br

INTRODUÇÃO

Difteria é uma doença infecciosa causada pelo *Corynebacterium diphtheriae*, caracterizada por quadro agudo grave e toxêmico. Há formação de lesões na porta de entrada e invasão do organismo por uma toxina. Esta é produzida no foco da infecção e através da corrente sanguínea e linfática atinge órgãos e sistemas à distância, principalmente o miocárdio, sistema nervoso central (SNC), suprarrenais, fígado e rins^{1,2}.

A principal forma de transmissão corre por contato direto de pessoa acometida, ou portadores com pessoa suscetível, através de secreções oronasais eliminadas por tosse, espirro ou ao falar. A transmissão indireta por fômites é pouco frequente, mas pode ocorrer^{1,2}.

Acomete preferencialmente crianças de até 10 anos e populações em precárias condições de higiene, sociais e imunização inadequada. No entanto, está mais suscetível à doença, o paciente que teve absoluta ausência de contatos anteriores com o germe; aquele que perdeu sua imunidade por falta de contatos sucessivos; ou apresenta imunidade residual pequena como os imunodeprimidos com doença crônica^{2,3}.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de difteria em um paciente com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1).

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 24 anos, atendido no Hospital Nossa Senhora da Conceição, na cidade de Tubarão, SC, com queixa de odinofagia leve iniciada há três dias, com importante piora, associado à disfagia, febre (38° C), calafrios, mal estar, queda importante do estado geral e vômitos pós-alimentares.

História mórbida progressiva de DM1 há 5 anos, insulino dependente, em acompanhamento regular com endocrinologista. Referiu calendário vacinal completo. Observada carteira vacinal com a dose de reforço da vacina dT feita aos 15 anos de idade.

Ao exame físico: regular estado geral, taquicárdico, desidratado, toxêmico, com temperatura de 38° C. Sem adenopatia cervical. Sem sinais de rigidez de nuca. Oroscoopia apresentando hiperemia e presença de placas pseudomembranosas branco-acinzentadas, aderentes na região de úvula e pilares (Figura 1). Pressão arterial: 100 x 60 mmHg, frequência cardíaca: 138 bpm e frequência respiratória: 22 rpm.

Solicitado exames laboratoriais: eritrograma: hematócrito: 55,7%; hemácias: 5,4 milhões/mm³; hemoglobina: 17,4 g/dL; leucograma: 27.400 leucócitos com 10% de bastões (2740); plaquetas: 280.000; glicemia de jejum 347 mg/dL; gasometria arterial pH 7,20 pCO₂ 24 pO₂ 104 HCO₃ 11 BE -14, bioquímica Na⁺ 145 mEq/L, K⁺ 4,8 mEq/L, Ca²⁺ 10,3 mg/dL, Mg²⁺ 2,5 mg/dL; creatinina 1,49 mg/dL; ureia 66 mg/dL; TGO 6 UI/L; TGP 16 UI/L; TAP 78/ RNI 1,25; KPTT 30. Radiografia de tórax normal. Hemoculturas coletadas em três amostras - negativas.

Paciente evoluiu com piora clínica, intensa toxemia, prostração e descompensação do diabetes. Colocado em isolamento de aerossóis em ambiente de terapia intensiva, iniciado tratamento clínico com soro antidiftérico (120 mil UI endovenoso) e antibioterapia (Penicilina G 2 milhões de UI EV 6/6hs). Após cinco dias evoluiu com importante melhora e regressão da lesão

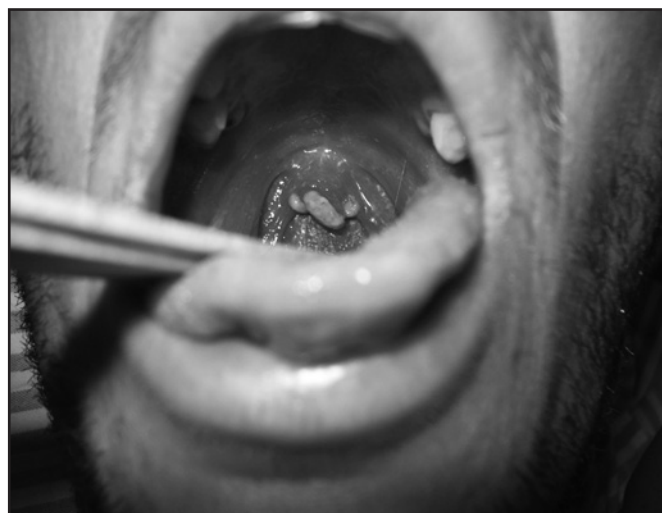


Figura 1 – Placas pseudomembranosas em úvula e pilares.



Figura 2 – Evolução das placas cinco dias após soroterapia.

da orofaringe (Figura 2). No resultado da cultura da lesão (30 dias após) identificou-se e isolou-se o bacilo.

EPIDEMIOLOGIA

A difteria ocorre durante o ano todo e pode afetar pessoas não imunizadas, parcialmente imunizadas ou imunizadas de qualquer idade, raça ou sexo. Observa-se aumento de sua incidência nos meses com baixa temperatura devido à maior ocorrência de infecções respiratórias, e principalmente, a aglomeração em ambientes fechados, o que facilita a transmissão do bacilo^{2,5}.

Doença infecciosa de importância nos países em desenvolvimento, sendo rara quando há coberturas vacinais homogêneas em mais de 80% da população^{1,2}. Comumente, as áreas são de baixa condição socioeconômica, baixa cobertura vacinal e, portanto, não há controle da transmissão da doença¹⁻⁵.

Com a utilização da vacina DTP (difteria, *pertussis*, tétano) o número de casos de difteria notificados no Brasil vem decrescendo progressivamente^{1,3}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença se manifesta mais caracteristicamente por placas pseudomembranosas branco-acinzentadas, aderentes, uniformes com implantações de preferência sobre as amígdalas, pilares anteriores, úvula ou retrofaringe. Essas placas podem ainda se localizar na faringe, laringe e fossas nasais; e mais raramente observadas na traqueia, conjuntiva, pele, conduto auditivo, e até em vulva, pênis (pós-circuncisão) ou cordão umbilical^{2,4,6,7}.

Clinicamente, a doença manifesta-se por comprometimento do estado geral do paciente, prostração, palidez cutânea, astenia, febre não muito elevada, odinofagia discreta, taquicardia, hipotensão arterial, diminuição da diurese e choque^{1,2,4,7}.

Nos casos mais graves pode-se observar o pescoço taurino, onde há intenso edema do pescoço, com grande aumento dos gânglios linfáticos dessa área e edema periganglionar nas cadeias cervicais e submandibulares. Dependendo do tamanho e localização da placa pseudomembranosa, pode ocorrer asfixia mecânica aguda, o que muitas vezes exige imediata cricotireotomia ou traqueostomia para evitar a morte^{1,2}.

A apresentação na forma mais branda da doença, descrita nos casos de bacilo não toxigênico ocorre também formação de placas características, embora não se observe sinais de toxemia ou a ocorrência de complicações. No entanto, as infecções causadas pelos bacilos não toxigênicos têm importância epidemiológica por disseminar o *Corynebacterium diphtheriae*^{1,2,5,7,8}.

COMPLICAÇÕES

As complicações podem ocorrer desde o início da doença até, na maioria dos casos, a sexta ou oitava semana, quando os sintomas iniciais já desapareceram. Seu estabelecimento pode estar relacionado com a localização e a extensão da membrana; quantidade de toxina absorvida; estado imunitário do paciente; demora no diagnóstico e início do tratamento^{1,2,4,7}.

As principais complicações da difteria são: miocardite, neurite e insuficiência renal^{1,2,7}. Também são descritas insuficiência respiratória, derrame pleural, pneumotórax, pneumopericárdio e alterações metabólicas^{2,4}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL^{1,2,9}

A forma mais comum de apresentação da difteria é a amigdaliana ou faríngea. Os diagnósticos diferenciais para esta apresentação clínica incluem a angina de Plaut-Vincent, angina estreptocócica, angina monocítica e agranulocitose^{1,2,9}.

A angina de Plaut-Vincent é do tipo necrótico, geralmente unilateral. A angina estreptocócica é a mais comumente confundida, de início súbito, inesperado com febre elevada. No entanto, o processo se circunscreve às amígdalas, é lacunar e purulento. A angina monocítica é forma anginosa da mononucleose infecciosa, geralmente com adenopatia satélite. Apresenta início abrupto, febre alta e irregular, estado geral comprometido^{1,2,9}.

As formas incomuns de difteria são a cutânea, nasal e laríngea. A primeira tem como diagnósticos diferenciais o impetigo, eczema, ectima e úlceras. A segunda a rinite estreptocócica, rinite sífilítica e corpo estranho nasal e a terceira o crupe viral, a epiglote aguda, a laringite estridulosa e a inalação de corpo estranho^{1,2}.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

É muito importante o diagnóstico clínico precoce, pois podem ocorrer seqüências se for retardada a administração da terapia específica^{1-3,5}.

Assim para confirmação diagnóstica é necessário cultura em meios adequados (crescimento em soro de Löeffler ou Pai coagulado com posterior transferência para Agar-sangue telurito de potássio como meio mais seletivo), isolamento do bacilo e determinação da sua virulência^{2,5,6}. A bacterioscopia não tem valor no diagnóstico da difteria, devido à baixa especificidade do método^{1,2,6,9}. Há ainda o teste de Elek, o qual consiste de uma reação de imunoprecipitação para identificação da toxina no soro do paciente através de anticorpos exógenos específicos para a toxina¹⁰.

TRATAMENTO

A medida terapêutica na difteria é a administração do soro antidiftérico (SAD), que deve ser feito em unidade hospitalar. A finalidade é inativar a toxina circulante o mais rapidamente possível e possibilitar a circulação de anticorpos, em quantidade suficiente para neutralizar a toxina produzida pelos bacilos^{1,2,5,6,9}.

A origem do soro antidiftérico é heteróloga (soro heterólogo de cavalo), sua administração pode causar reações alérgicas, por isso faz-se necessária a realização de provas de sensibilidade antes do seu emprego^{1,2,9}.

A antibioticoterapia deve ser considerada como medida auxiliar da terapia específica, objetivando interromper a produção de exotoxina pela destruição dos bacilos diftéricos e sua disseminação. Pode-se utilizar eritromicina, penicilina G cristalina ou procaína com a mesma eficácia, por um período de 14 dias^{1,2,9}.

PROFILAXIA

A vacinação com o toxoide diftérico é a medida de controle mais importante da difteria. O emprego sistemático desta vacina, com altas coberturas vacinais ao longo do tempo, além de diminuir a incidência de casos clínicos determina importante redução do número de portadores, induzindo a chamada "imunidade coletiva"^{9,2,3,7}.

Considera-se adequadamente vacinado quem recebeu na infância, três doses de vacina DTP (difteria, tétano e coqueluche) ou DTP associada à Hib (*Haemophilus influenzae*) ou DT (dupla infantil). Atualmente existe opção de se fazer DTPa (tríplice acelular) no mesmo esquema da DTP.

As crianças com sete anos ou mais, adultos e idosos não vacinados ou sem comprovação de vacinação prévia devem receber três doses da vacina dT (dupla adulto), com intervalo de pelo menos 30 dias entre as doses (intervalo ideal de dois meses)^{2,3}.

Se comprovado esquema de vacinação incompleto, aplicar as doses necessárias para completar o esquema vacinal preconizado.

Vacinação de bloqueio deve ser iniciada após a ocorrência de um ou mais casos de difteria, com vacinação de todos os contatos não imunizados, inadequadamente vacinados ou com estado vacinal desconhecidos. Nos comunicantes, adultos ou crianças, que receberam há mais de cinco anos o esquema básico ou dose(s) de reforço, deverá ser administrada uma dose de reforço de DTP (em crianças menores de 7 anos) ou de dT (em crianças com 7 anos ou mais e adultos)¹⁻³.

DISCUSSÃO

A difteria é uma doença infecciosa de importância nos países em desenvolvimento, sendo rara quando coberturas vacinais homogêneas são obtidas em mais de 80% da população^{1,2}.

O diagnóstico diferencial engloba angina de Plaut-Vicent, angina estreptocócica e angina monocítica^{1,2,5}. A primeira é do tipo necrótico, geralmente unilateral. A segunda é a mais comumente confundida com a difteria, início súbito, com febre elevada, entretanto o processo se circunscreve às amígdalas, é lacunar e purulento^{2,5}.

A forma anginosa da mononucleose infecciosa (angina monocítica), geralmente apresenta início abrupto, febre alta e irregular, estado geral comprometido e adenopatia satélite. O tipo de placa é mais esbranquiçado e não acomete a úvula frequentemente^{1,2,9}. Fatores associados à imunossupressão primária (imunodeficiência celular ou humoral, doenças reumatológicas, doenças metabólicas) ou secundária (vírus da imunodeficiência humana, câncer, uso de corticosteroides ou imunossupressores, etc.), como o caso de DM 1 apresentado neste caso, são condições predisponentes. Na década de 1980, foram descritos casos na literatura mesmo em pacientes pediátricos vacinados⁴. No Brasil, de acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN houve confirmação em todo o país de cinco casos no ano de 2007, sete casos no ano de 2008 e quatro casos no ano de 2009¹¹.

Comumente a doença acomete crianças abaixo de 10 anos de idade⁴, alguns estudos já demonstraram casos em adultos^{3,6}.

Os cuidados tomados com os contatos íntimos do caso incluíram a conferência da situação vacinal e fornecimento de antibioticoterapia. Houve complementação do esquema vacinal se classificado como parcialmente imunizado ou não imunizado. Administrou-se eritromicina oral quando observados sintomas como: dor de garganta, febre, odinofagia, linfonodomegalia, mialgia ou prostração^{2,3}.

É mais frequente a ocorrência da doença em áreas com baixas condições socioeconômicas e sanitárias. Comumente, estas áreas apresentam baixa cobertura vacinal, o que não justificaria o caso apresentado, pois o calendário vacinal estava completo apesar de não haver comprovação de viragem sorológica^{1-3,5}.

REFERÊNCIAS

1. Veronesi R, (editor). Tratado de infectologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 823-35.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. p.816.
3. Chickenpox, diphtheria and Brazilian rickettsial disease: epidemiology of the state of São Paulo. Rev Saude Pública 2003;37(6):817-20.
4. Schvartsman C, Penna HAO, Marques HHS, et al. A Propósito de um caso de difteria. *Pediatrics* 1983;5(4):256-62.
5. de Benoist AC, White JM, Efstratiou A, et al. Imported cutaneous diphtheria, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2004;10(3):511-3
6. Efstratiou A, Maple PA. WHO manual for the laboratory diagnosis of diphtheria. Geneva: World Health Organization; 1994.
7. Galazka J, Stypułkowska-Misiurewicz H. National Institute of Hygiene, Warsaw, Poland. Why do adults contract diphtheria? *Euro Surveill* 1997;2(8):60-3.
8. Pappenheimer AM Jr, Murphy JR. Studies on the molecular epidemiology of diphtheria. *Lancet* 1983;22(8356):923-6.
9. Goldman L, Bennet JC. Cecil textbook of Medicine. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Company; 2000. p. 2308.
10. Schubert JH, Bickham ST, Wiggins GL. Tissue culture method for toxigenicity testing of *Corynebacterium diphtheriae*. *Appl Microbiol* 1968;16(11):1748-52.
11. <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinanet/difteria/bases/difteribrnet.def> Acesso em 25/07/2010.