

TIFLITE

J.A. MONTEIRO, T.V. MARTINS, A. MORGADO

Serviço de Medicina Interna. Departamento de Infecçiology. Hospital de Curry Cabral. Lisboa

RESUMO

Tiflite, síndrome fleo-cecal e enterocolite neutropénica serão denominações diversas do que parece ser uma infecção localizada à mucosa cecal, provocada por *Clostridia*. Habitualmente descrita em doentes neutropénicos, com leucémias ou após terapêutica anti-neoplásica, também tem sido descrita em doentes infectados por vírus da imunodeficiência humana, como no caso que apresentamos. O seu diagnóstico nem sempre é claro, tornando-se ainda mais problemático em doentes imunodeprimidos, nos quais múltiplas situações se podem apresentar com sintomas semelhantes. Todavia a um diagnóstico precoce deve seguir-se uma terapêutica médica agressiva, e se nalguns casos uma intervenção cirúrgica se torna imperiosa, noutros poderá ser desnecessária. O seu controle a médio e a longo prazo pode ser particularmente difícil.

SUMMARY

Typhlitis

Typhlitis, ileocecal syndrome and neutropenic enterocolitis are different terms, of what seems to be a localized infection in the cecal mucosa, caused by *Clostridia* species. Initially described in neutropenic patients, with leukaemias or after antineoplastic chemotherapy, typhlitis can also occur in HIV patients, as in the present case report. Their early diagnosis is not easy, becoming particularly difficult in immunodepressed patients, whom can be affected by multiple problems causing similar symptoms. Treatment, as well, can be problematic, and aggressive medical treatment should be pursued. If some patients may need surgery, others might be submitted to unnecessary surgical procedures. In the long range, medical control of this situation can be very difficult.

INTRODUÇÃO

Há cerca de 100 anos discutia-se sobre as várias formas de inflamação do cego, tentando-se diferenciar tiflite (inflamação do cego propriamente dito), de peritiflite (inflamação do peritoneu cobrindo o cego) e de paratiflite (inflamação do tecido conjuntivo na vizinhança do cego) (1). William Osler, no seu livro "Princípios e Prática da Medicina" editado em 1892, tentou clarificar estas situações não considerando as duas últimas entidades como verdadeiras afecções do cego, mas aceitando tiflite como sendo uma doença duvidosa e incerta, de patologia desconhecida. Descrevia-a como sendo devido a acumulação de fezes no cego (Typhlitis stercolaris), encontrando-se normalmente em jovens, sobretudo do sexo masculino e associadas a história de obstipação ou erros dietéticos.

Em 1993 já não se discute sobre a sua existência, mas ainda há muitos aspectos desconhecidos em relação à sua patogénese. Tiflite é também conhecida como síndrome ileocecal ou enterocolite neutropénica e é possível que representem apenas uma das afecções entéricas provocadas por *Clostridia* histotóxicos, sobretudo *Clostridium septicum* (2). Desconhece-se se a lesão da mucosa cecal é devida à sua invasão pela bactéria ou apenas por efeito da sua toxina.

Esta síndrome tem sido descrita sobretudo em doentes neutropénicos, com leucémias ou após terapêutica anti-neoplásica. Clínicamente pode apresentar-se como dor abdominal recorrente ou de uma forma mais catastrófica com necrose hemorrágica e perfuração do cólon, peritonite e choque séptico. Têm sido referidas mortalidades de 50 a 100% dos casos.

Embora recentemente tiflite (ou talvez mais apropriadamente enterocolite neutropénica) tenha sido descrita em doentes HIV positivos, desconhecemos a sua identificação no nosso País, pelo que aproveitamos para descrever brevemente um caso que recentemente identificámos no nosso hospital.

CASO CLÍNICO

Doente de 49 anos de idade, sexo masculino, raça branca, internado por febre, dispneia para pequenos esforços e tosse seca.

Tratava-se de doente homossexual, conhecido como HIV-1 positivo desde cerca de 1 ano antes do presente internamento. Apresentava-se então com dispneia para médios esforços assim como com esporádicos episódios de tosse seca durante cerca de 1 mês, e com febre (39°C) com 10 dias de evolução. O doente referia ainda queixas, com

uma duração de cerca de 3 meses, de disfagia não selectiva, dor tipo moimha na fossa ilíaca direita, contínua, sem relação com quaisquer factores, diarreia (três dejeções diárias) sem características especiais a realçar, e emagrecimento não quantificado. Encontrava-se, até esta altura, medicado com AZT (500 mg/dia) e trimetropim + sulfametoxazol (160/800 mg 3 x semana), terapêutica iniciada após uma contagem de 115 linfócitos T4/mm³ no sangue periférico efectuada cerca de 9 meses antes. Imediatamente antes do internamento fez endoscopia digestiva alta que demonstrou lesões esofágicas compatíveis com candidíase, não tendo havido até essa altura evidência de doenças oportunistas da infecção por HIV. A ecografia abdominal da mesma altura evidenciou a existência de imagem nodular no fígado sugestiva de hemangioma. O doente negava alergias, hábitos alcoólicos ou tabágicos.

O exame objectivo inicial mostrava estar-se em presença de um doente alerta e orientado, emagrecido, com temperatura axilar de 38°C, hemodinamicamente estável. Palpavam-se pequenas adenopatias (<1 cm de diâmetro) elásticas, móveis, indolores, distribuídas pelas cadeias submaxilares, cervical esquerda, supraclaviculares, axilar esquerda e inguinais. A fundoscopia revelava pequenas lesões retinianas maculares, 2x2 mm, 4 a 5 por campo, amareladas, com pequeno halo de eritema. No lábio inferior apresentava pequena lesão (1 x 1 cm) papular, esbranquiçada. Nos exames pulmonar e cardíaco não havia alterações a realçar. No abdómen salientava-se palpação profunda dolorosa na fossa ilíaca direita, mas sem defesa ou outras alterações. O toque rectal não revelava alterações.

Dos exames complementares iniciais salientavam-se: Hb=8,6 g/dl; Ht=26,6%; VGM=111,2fL; leucócitos=1800/dl (66,1%N/ 0,6%E/ 0,2%B/ 18,8%L/ 14,3%M); plaquetas=312.000/dl; VS=109 mm/1^h; ureia=22 mg/dl; creatinina=1,19 mg/dl; LDH=315 U/L; gasimetria (ar da sala) -ph=7,43/ PaCO₂=35,9 mmHg/ HCO₃=23 meq/L/ PaO₂=67 mmHg/ SaO₂=94%, gradiente alvéolo-capilar de 36. A radiografia de tórax apresentava apenas discreto reforço intersticial.

Admitiram-se como principais problemas:

- Pneumonia intersticial, provávelmente por *Pneumocystis carinii*.
- Esofagite e provável retinite por *Candida albicans*.
- Enterite de etiologia a esclarecer.
- Anemia e leucopénia devidas a AZT e/ou HIV.

Iniciou-se terapêutica com trimetropim+sulfametoxazol (160/800 mg IV de 6/6 horas) e fluconazol 100 mg/dia P.O.. Cerca de 48 horas após a instituição da terapêutica verificou-se melhoria da febre e de uma maneira geral de toda a sintomatologia do doente. Dos exames complementares então efectuados salientam-se: hemoculturas (em meios para aeróbios e anaeróbios), coproculturas, pesquisas de quistos, ovos, parasitas, bacilos ácido-alcóol resistentes na expectoração e nas fezes, fungos, toxina para *Clostridium difficile*, Criptosporidia e *Isospora* repetidamente negativos. A angiografia fluoresceínica dos fundos oculares evidenciou pequenas hemorragias intra-retinianas, compatíveis com fenómenos de vasculite. Uma TAC abdominal demonstrou a existência de lesão hepática sugestiva de hemangioma, sem outras alterações. A biópsia óssea mostrou displasia medular com hematopoiese ineficaz. A histologia da biópsia da lesão labial foi

compatível com lesão traumática, tendo esta melhorado após crioterapia.

Cerca de 2 semanas após o início da terapêutica constatou-se reaparecimento da febre e agravamento da dor na fossa ilíaca direita, agora com sinais de irritação peritoneal, salientando-se ainda ao toque rectal palpação dolorosa do fundo de saco de Douglas e da parede lateral direita do recto. Não havia outros sintomas ou alterações no exame objectivo a salientar. Nos exames laboratoriais então efectuados verificou-se agravamento da neutropénia, com hemoculturas e pesquisas de bacilos ácido-alcóol resistentes persistentemente negativas. Apesar da evidência de melhoria do processo intersticial pulmonar, cujo diagnóstico inicial se aceitou presumptivamente como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, devido ao reaparecimento do síndrome febril, realizou-se nesta altura fibroscopia com lavado bronco-alveolar e cintigrafia pulmonar, que foram normais. A TAC abdominal entretanto repetida revelou espessamento difusoda parede cecal com estreitamento do lume. Alterada a terapêutica para ampicilina (1 gr IV 6/6 h.), gentamicina (80 mg IV 8/8 h.) e metronidazol (500 mg IV 6/6 h.) houve melhoria da febre e das queixas abdominais cerca de 24 horas depois. Ao 12º dia desta terapêutica, já totalmente assintomático, devido ao aparecimento de exantema, suspenderam-se os antibióticos. De imediato se constatou reaparecimento da febre, das dores abdominais e da diarreia. Foi iniciada terapêutica com espiramicina (500 mg PO 6/6h.) e por apresentar então cerca de 600 neutrófilos por decilitro foi também administrada terapêutica com G-CSF (Factor Estimulador das Colónias de Granulócitos), de que resultou rápida elevação destes para cerca de 3000/dl. Assistiu-se então novamente ao desaparecimento da febre e das queixas abdominais. Aceitou-se como diagnóstico o de Enterocolite neutropénica (tiflíte). A colonoscopia efectuada posteriormente evidenciou apenas pólipos do transverso, embora com visualização difícil da região cecal. O clister opaco não evidenciou alterações.

O doente teve alta assintomático. Dois meses depois foi reinternado por febre e tosse seca, sem outros sintomas ou alterações laboratoriais. Nesta altura, por esta razão e por alterações radiológicas sugestivas de tuberculose pulmonar foram introduzidos tuberculostáticos (isoniazida, rifampicina e pirazinamida). Posteriormente, em cultura de Lowenstein da expectoração foi isolado *Mycobacterium tuberculosis*. Entretanto o doente manteve-se assintomático da sua patologia abdominal.

DISCUSSÃO

O diagnóstico das doenças oportunistas que aparecem no decurso das infecções pelos HIV pode ser relativamente fácil, particularmente quando estas se manifestam em toda a sua expressão clínica, o que, invariavelmente também significará pior prognóstico. No entanto em muitos outros casos o diagnóstico não é claro, obrigando à realização de numerosos exames complementares de diagnóstico e a internamentos prolongados, que constituem uma enorme sobrecarga para doentes já fragilizados física e psíquicamente. Por outro lado, neste tipo de doentes, várias afecções podem aparecer em simultâneo, complicando diagnósticos e terapêuticas. O nosso doente ilustra precisamente este facto. Relativamente à sintoma-

tologia predominantemente gastro-intestinal, a exclusão de situações como gastroenterites, apendicite, diverticulite e outras infecções abdominais localizadas, neoplasia, doença inflamatória do cólon, colites pseudomembranosa e por citomegalovírus ou tuberculose cecal, assim como a evolução clínica com melhoria do quadro abdominal após a antibioterapia efectuada, levaram-nos a encarar o diagnóstico de enterocolite neutropénica. A demonstração pela TAC do espessamento da parede do cego suportou o diagnóstico. O desaparecimento da sintomatologia abdominal, após antibioterapia com boa cobertura para anaeróbios e também para agentes Gram negativos, e posteriormente com G-CSF, que permitiu em cerca de uma semana quintuplicar o número de neutrófilos, apoiou o diagnóstico.

Embora esta síndrome seja habitualmente descrita em doentes neutropénicos sem infecção pelos HIV, também tem sido identificada em doentes infectados por estes vírus, mesmo sem neutropénia (3). Neste último caso poderá ser devido a alterações da imunidade local, ou eventualmente à acção sinérgica de outros agentes, comensais da flora intestinal ou não, dificilmente detectáveis. É possível, que no nosso doente a pressão selectiva da antibioterapia dirigida para o problema pulmonar também tenha sido importante para o aparecimento/exacerbação dos sintomas intestinais.

Torna-se importante o reconhecimento de tiflíte ou enterocolite neutropénica e das suas potenciais compli-

cações, sobretudo se com um diagnóstico e terapêutica precoces e eficazes se evitar uma cirurgia desnecessária. Repouso dietético e antibióticos de largo espectro com actividade contra anaeróbios e até Gram negativos são aspectos importantes no seu tratamento. Sendo a neutropénia um factor determinante na sua patogénese, o uso de factores estimuladores das colónias de granulócitos, poderá também ser uma importante arma terapêutica adicional. Na ausência de resposta à terapêutica médica cirurgia deverá ser considerada. Em aberto ficará sempre a possibilidade de recorrência após antibioterapia e sempre que o número de neutrófilos ou mecanismos imunitários locais desçam abaixo de um determinado limiar.

BIBLIOGRAFIA

1. OSLER W.: Diseases of the intestines in Principles and Practice of the Medicine. D. Appleton, New York, 1892: 388-423.
2. BARTLETT J.G.: Gas Gangrene (Other Clostridium-Associated Diseases) in Mandell/Douglas/Bennett Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, USA, 1990: 1850-1860.
3. TILL M., LEE N., SOPER W., MURPHY R.: Typhlitis in Patients with HIV-1 Infection. Annals of Internal Medicine. 1992; 116(12 part 1): 998-1000.

