

EPIDEMIOLOGIA DA BARTONELOSE

Eunice Aparecida Bianchi Galati
Departamento de Epidemiologia
Faculdade de Saúde Pública/USP
Av. Dr. Arnaldo, 715, São Paulo, SP
egalati@usp.br

Outras denominações

- Verruga Peruana

- Febre de Oroya

(epidemia entre trabalhadores da linha férrea Lima-Oroya, 1870-1871)

- Doença de Carrión

Espécies e subespécies de *Bartonella*

Fonte: Pachas Chaves P.E.
MS/OGE/INS-PERU 2000

Espécie	Autor	Ano	Reservatório	Vetor	Local
<i>B. talpae</i>		1905	Topo	-	UK
<i>B. bacilliformis</i>	Barton	1909	Homem	Phlebotominae	PERU
<i>B. quintana</i>	Strong	1918	Homem	<i>Pediculus</i>	-
<i>B. peromysci</i>		1942	Roedor	-	USA
<i>B. vinsoni</i>	Baker	1946		-	
<i>vinsoni</i>			Roedores	-	Canadá
<i>berkhoffii</i>	Kordick	1996	Cães	-	Canadá
<i>arupensis</i>	Welch	1999	Bovinos	-	Canadá
<i>B. henselae</i>	Regnery	1992	Gato	Pulga. <i>C. felis</i>	USA
<i>B. elizabethae</i>	Daly	1993	<i>Rattus norvegicus</i>	-	USA
<i>B. grahamamii</i>	Birtles	1995	Roedores	-	UK
<i>B. taylori</i>	Birtles	1995	Roedores	-	UK
<i>B. doshiae</i>	Birtles	1995	Roedores	-	UK
<i>B. clarridgeiae</i>	Lawson	1996	Gato	-	USA
<i>B. tribocorum</i>	Heller	1998	<i>Rattus norvegicus</i>	-	França
<i>B. alsatica</i>	Heller	1999	Coelhos selvagens	-	França
<i>B. koehlerae</i>	Droz	1999	Gato	-	Suiça

Reservatório

HOMEM – baixa bacteremia.
Possivelmente não seja o único
reservatório

Suspeitou-se

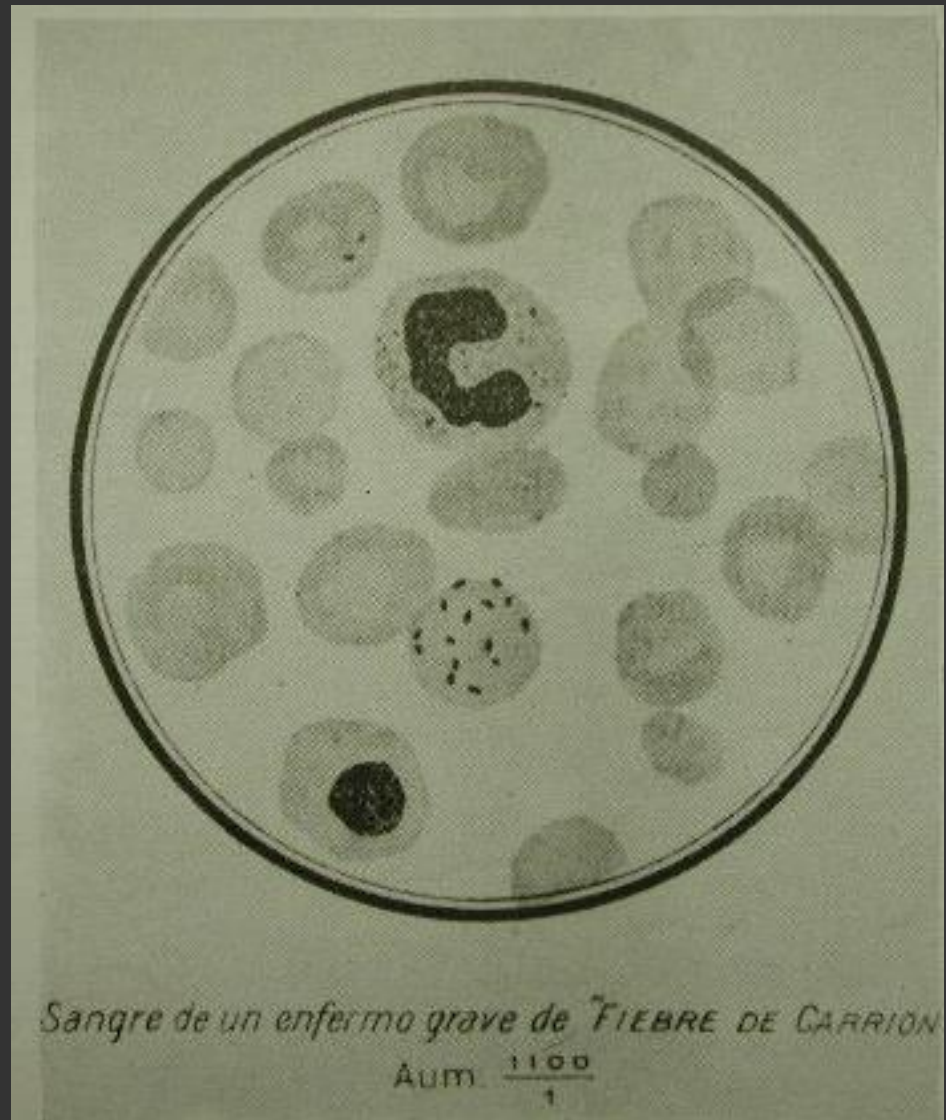
Coelhos, Cobaías,

Plantas Sem confirmação

Agente etiológico

Reprodução da ilustração de Biffi (1903). Presença de eritrócito com o que o autor chamou de “granulações”

Em 1905, o médico Alberto Barton, formado pela Facultad de Medicina San Fernando, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos descobriu o agente



Fonte: Herrer, 1990

Agente etiológico

- *Bartonella bacilliformis* (Gastriaburu, Strong, Tyzzer, Brues, Sellards, 1914)
- Bacilo gram negativo: 0,2-0,5 x 1 – 2 um
- Aeróbico, não fermentativo
- 2 a 16 flagelos – alta mobilidade
- Bactéria intracelular das células endoteliais e das hemáceas

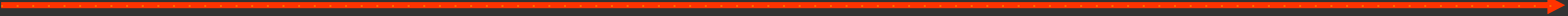
Atualmente, *B. bacilliformis* é classificado como uma rickettsia (ordem Rickettsiales) na família Bartonellaceae.

Drancourt M & Raoult D. Taxonomic position of the Rickettsiae: Current knowledge. *FEMS Microbiology Reviews* 13(1):13–24.

Classificação taxonômica

Reino	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Classe	Alphaproteobacteria
Subclasse	Rickettsiae
Ordem	Rickettsiales
Família	Bartonellaceae
Gênero	<i>Bartonella</i>
Espécie	<i>B. bacilliformis</i> (Strong et al. 1913) Strong et al. 1915 <i>Bartonella bacilliformis</i> Strong et al. 1913

Características clínicas



Infecção subclínica → enfermidade aguda fulminante
com hemólises severas

Ou

Desenvolvimento insidioso de tumores vasculares da pele
com pouca ou nenhuma sintomatologia

A História natural apresenta duas fases: Anêmica e Eruptiva
Com um período assintomático entre elas

Sintomatologia

A mortalidade entre trabalhadores da linha férrea Lima-Oroya, principalmente, no trecho Cupiche-San Bartolomeu, motivou muitos médicos, que se reuniam na Faculdade de Medicina, a estudá-la

Malaria ?

Febre miasmática?

Período de incubação da verruga (Salazar, 1875)

Verruga diferente de Febre de Oroya?



Teoria unicista: Ricardo Espinal (1871), médico venezuelano, evidência: engenheiro norte-americano que desenvolveu febre de Oroya no Peru e quando regressou aos EUA teve a fase de verrugas

Muito antes da teoria unicista, campesinos de Canta (província de Lima) já acreditavam na unicidade da doença.



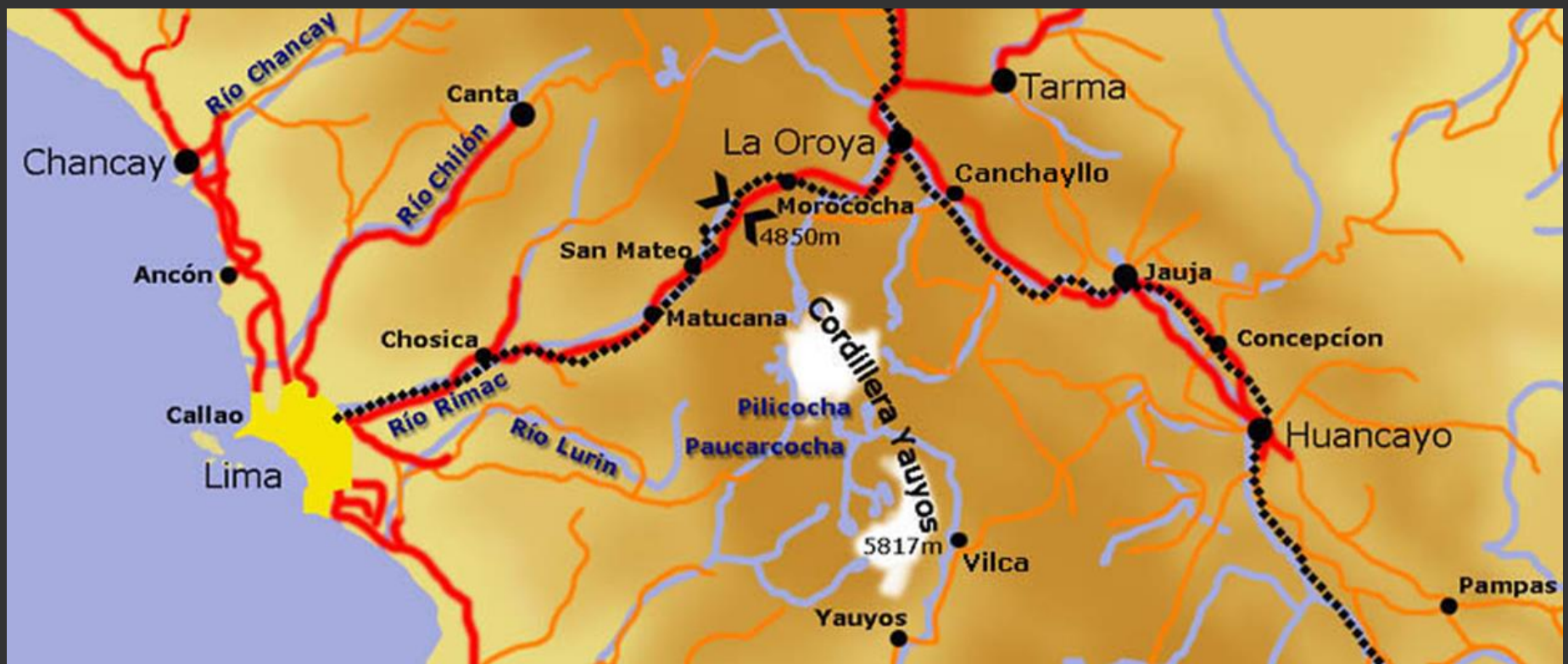
Daniel Alcides Carrión

(estudante de medicina, 27 anos; desenvolvia tese de bacharel sobre a verruga peruana)

- 27.VIII.1885 – inoculou material de verruga eruptiva
- Após 21 dias do inóculo, desenvolveu febre alta e anemia
- 05.X.1885 – Faleceu
- Demonstrando a unidade etiológica da enfermidade.

- O experimento e o manejo terapêutico o levaram à morte. Recebeu injeções endovenosas de ácido fênico a cada 2 horas, pouco antes de sua morte
- Morte: provavelmente, devida à intoxicação por ácido fênico e a sepsis pela *B. bacilliformis*
- Prova contundente da toxidade do ácido fênico - em campos nazistas em Auschwitz, usavam injeções endovenosas de ácido fênico para assassinar os judeus.

Salinas-Flores - Daniel Alcides Carrión en las publicaciones médicas chilenas: errores históricos. Rev Med Chile 2014; 142: 673-674.



Fase Anêmica

Período de incubação médio de 61 dias (10-210 dias)

Período prodrômico:

Febre

Mal-estar geral

Calafrios leves

Mialgias

Artralgias

Cefaléia

Náusea

Vômitos

Comprometimentos:

pulmonar, hepático, renal,
cardiovascular e neurológico

falência orgânica multissistêmica

morte

Fase Anêmica

Fase Aguda

Crianças menores de 14 anos $\pm$ 60,0%

Principalmente as nativas

Fase Anêmica

Fase aguda:

✓ ca. 30% dos casos hospitalizados apresentam infecções oportunistas - as mais freqüentes:

Salmoneloses, Toxoplasmose, Histoplasmoses, Tuberculoses por *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Shigella dysenteriae*, *Pneumocistoses* e Malária (*P. vivax*)

Fase Anêmica

Fase Aguda:

Letalidade variável: geralmente mais elevadas em situações de surtos epidêmicos:

em casos não tratados

Shumpillan, Ancash	88,0%
Quillabamba	12,2%
Vale sagrado dos Incas, Cusco	23,0%
Cajamarca	11,0%
Hospitais nacionais	9,0%
Hospitais em áreas endêmicas	1,0 - 1,4%

Fase Intercalar

- ✓ Desaparecimento da febre
- ✓ A hemólise é interrompida
- ✓ Os sinais e sintomas melhoram ou desaparecem
- ✓ As bactérias circulantes não são encontradas
- ✓ Geralmente é assintomática
- ✓ Pode durar de 1 a 3 semanas, excepcionalmente, vários meses

Fase Eruptiva

Ocorre geralmente em crianças de áreas endêmicas

As lesões apresentam superfície lisas, não doloridas, de cor púrpura ou violácea e podem sangrar facilmente

1) **Miliar**: 3mm de diâmetro

Foto: Sanches C. et al. 2012
Plos Negl Dis, vol 6 issue 10



2) **Mular**: 5 mm ou mais. Sésseis, erosionadas e sangram com facilidade

Foto: Sanches C. et al. 2012
Plos Negl Dis, vol 6 issue 10



3) **Nodular** ou subcutânea: superfície extensoras dos braços e pernas, geralmente múltiplas.

Aspectos clínicos da Bartonelose

A. Herrero, 1990

A.G. Cáceres



Fase Eruptiva X Anêmica

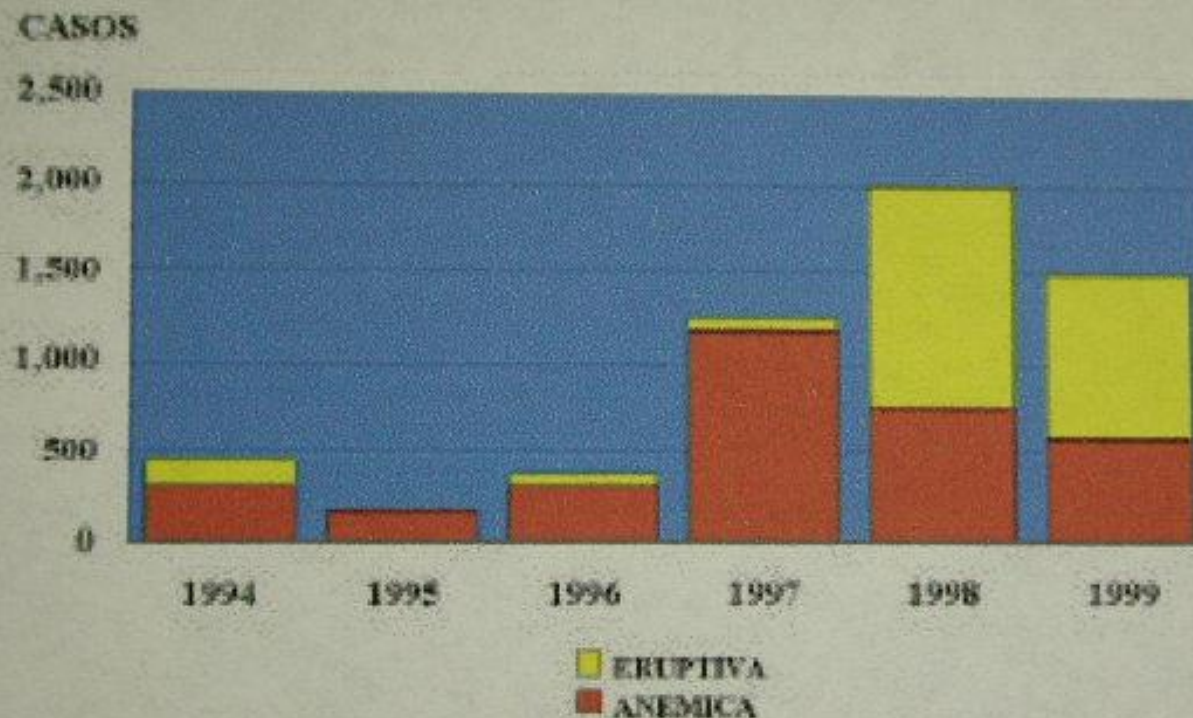
Eruptiva, principal manifestação, com baixa letalidade: Ancash (PERU); Manabi (EQUADOR)

Predomínio de forma **anêmica**, com alta letalidade e poucas formas eruptivas

Cuzco, Huánuco, Cajamarca (PERU) e Zamora-Chinchipe (ECUADOR)

Varias cepas????

CASOS DE ENFERMEDAD DE CARRION POR FORMAS CLINICAS. ANCASH-PERU 1994-99(*).



ORE-PCMOYEM
DIRECCION REGIONAL DE SALUD-ANCASH
(*): HASTA LA S.E. 23

Distribuição geográfica

Equador - desde as culturas pré-colombianas

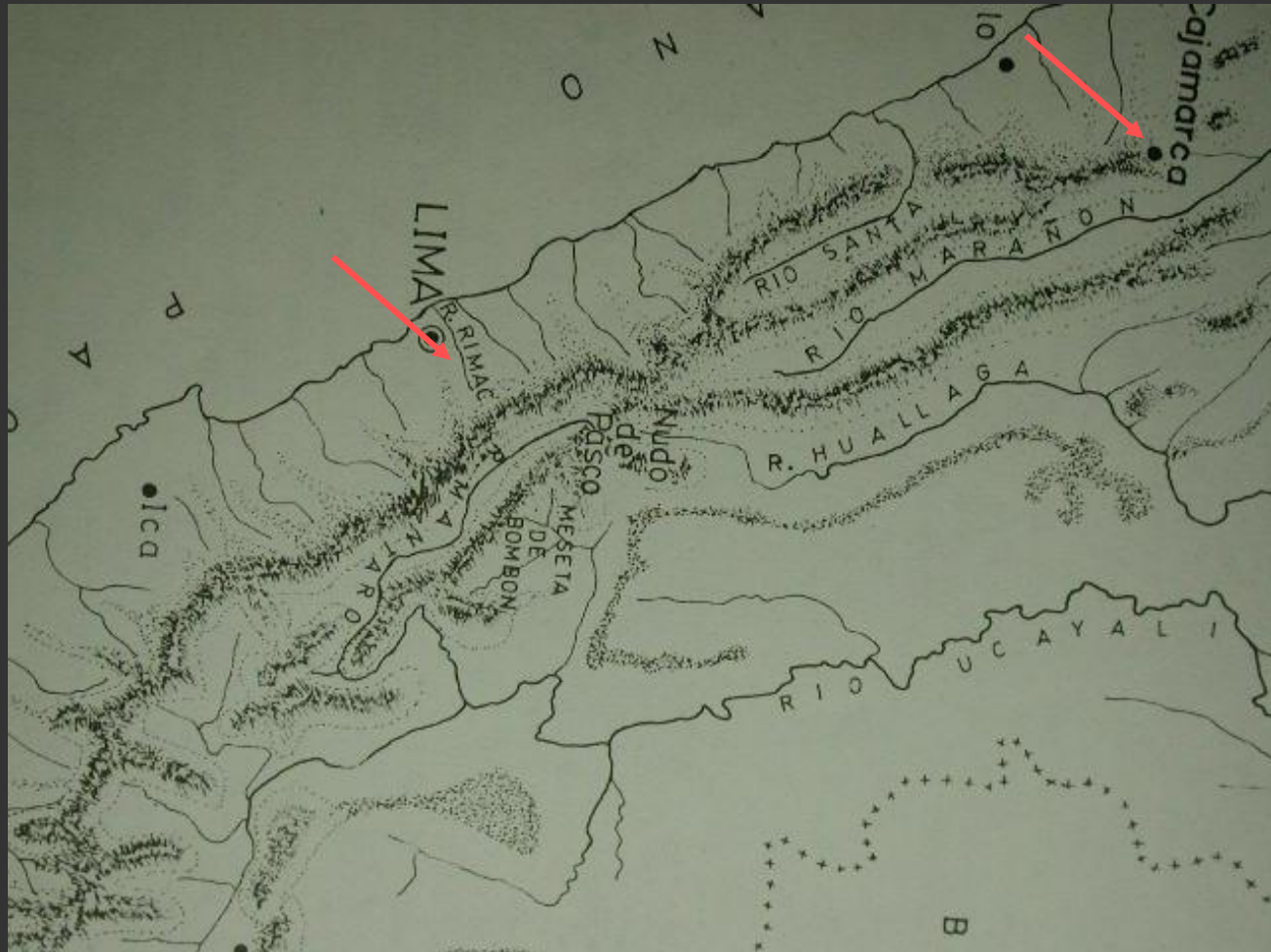
Costa: Manabi, Guayas, Los Rios, e El Oro)

Andinas: Zamora-Chinchipe, Azuay, Loja e Tungurahua

Colombia -1936-1939, Depto Nariño, 13 municípios (1300-1850 m a.n.m.) com altas taxas de mortalidade

1941 e 1988 – Cauca (1 caso em cada ano)

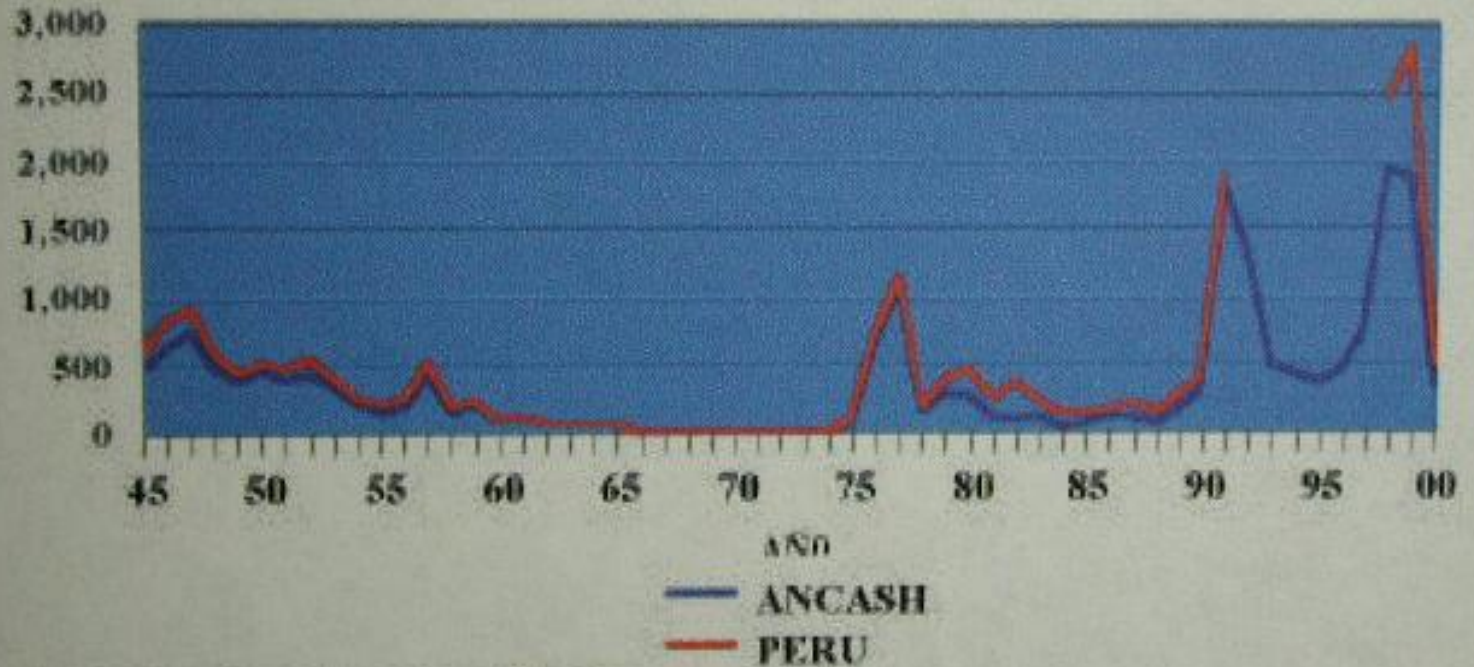
Distribuição geográfica da doença de Carrión - PERU



Fonte: Herrer, 1990

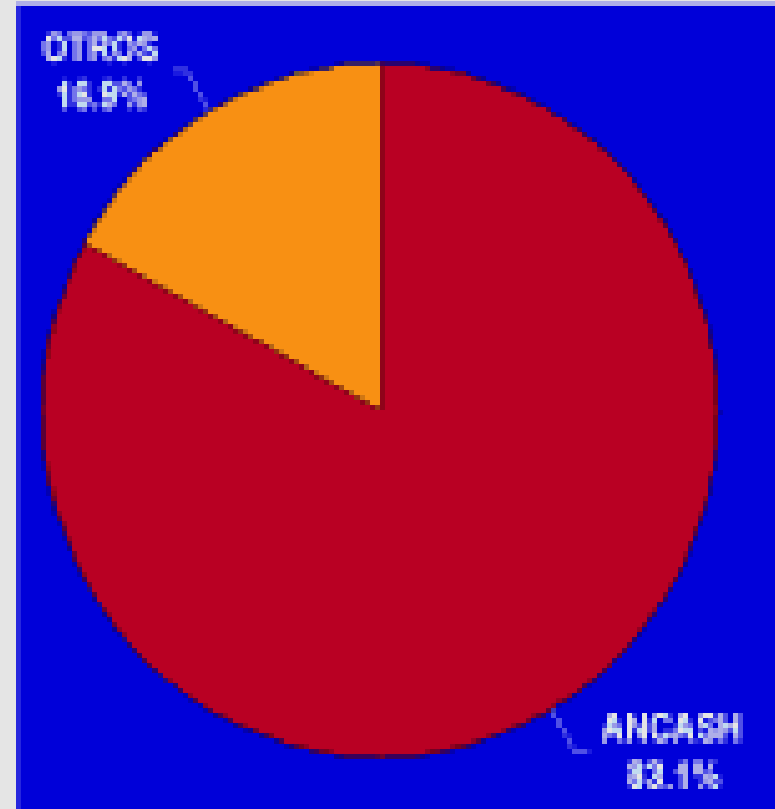
CASOS DE ENFERMEDAD DE CARRION EN EL PERU Y EL DEPARTAMENTO DE ANCASH, 1945-2000*

CASOS



BOLETIN ESTADISTICA MINSA-ORE-ICMYDEM
DIRECCION REGIONAL DE SALUD-CHAVIN
* HASTA LA V.E. 14

Ancash department was the most important endemic area of bartonellosis since 1945 until 1994.

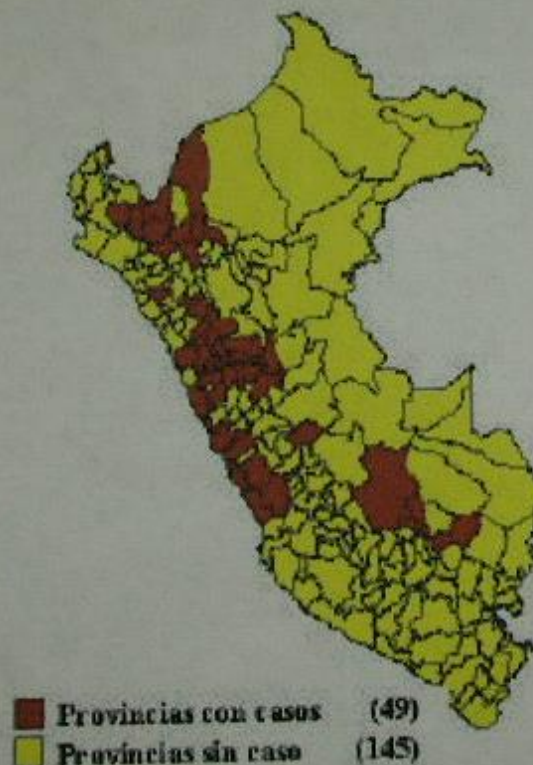


Fonte: Henriquez et al. 2002

Casos de Enfermedad de Carrión por Provincias. Perú 1998

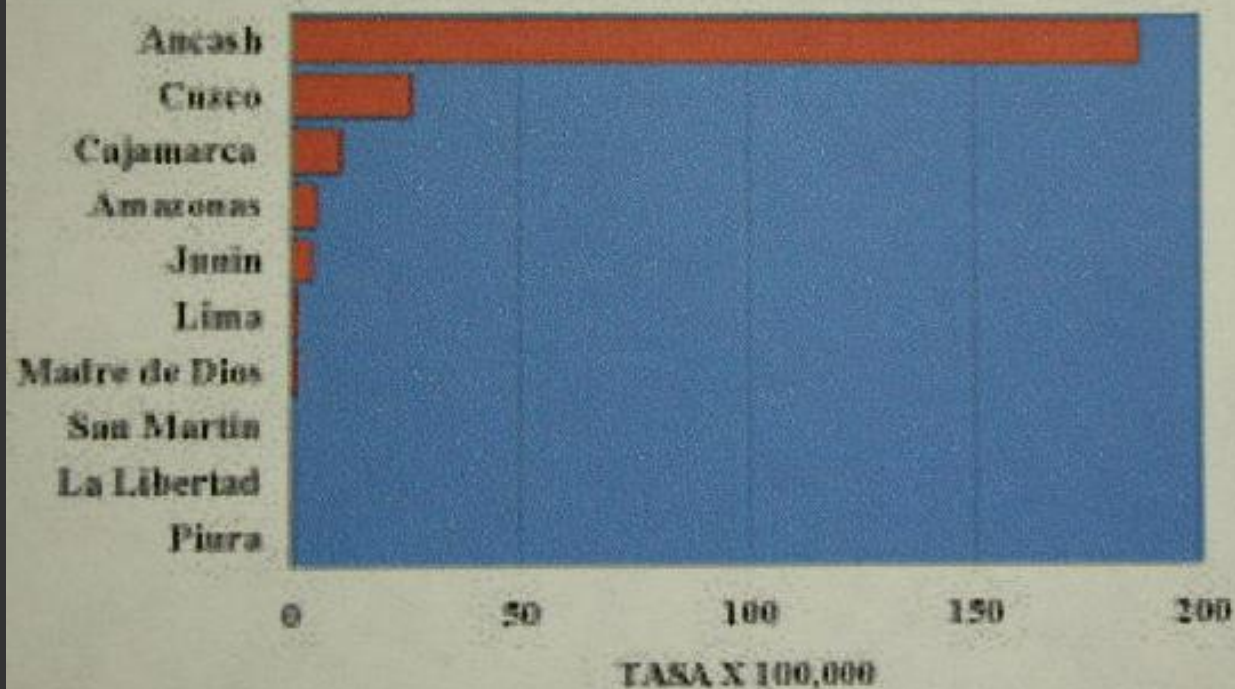


Casos de Enfermedad de Carrión por Provincias. Perú 1999



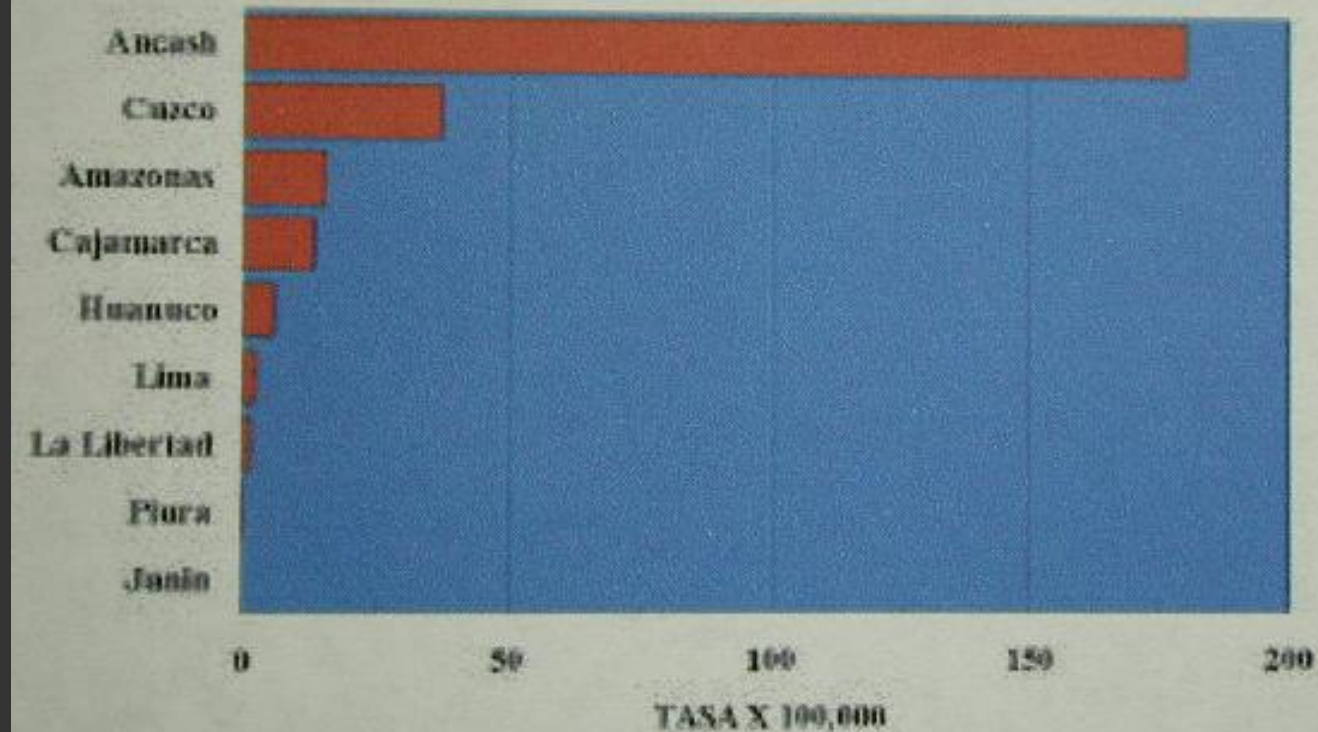
Pachas Chaves P.E. MS/OGE/INS-PERU 2000

TASA DE INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DE CARRION POR DEPARTAMENTOS. PERU 1998



TECNICA GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA

**TASA DE INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DE CARRION
POR DEPARTAMENTOS. PERU 1999**

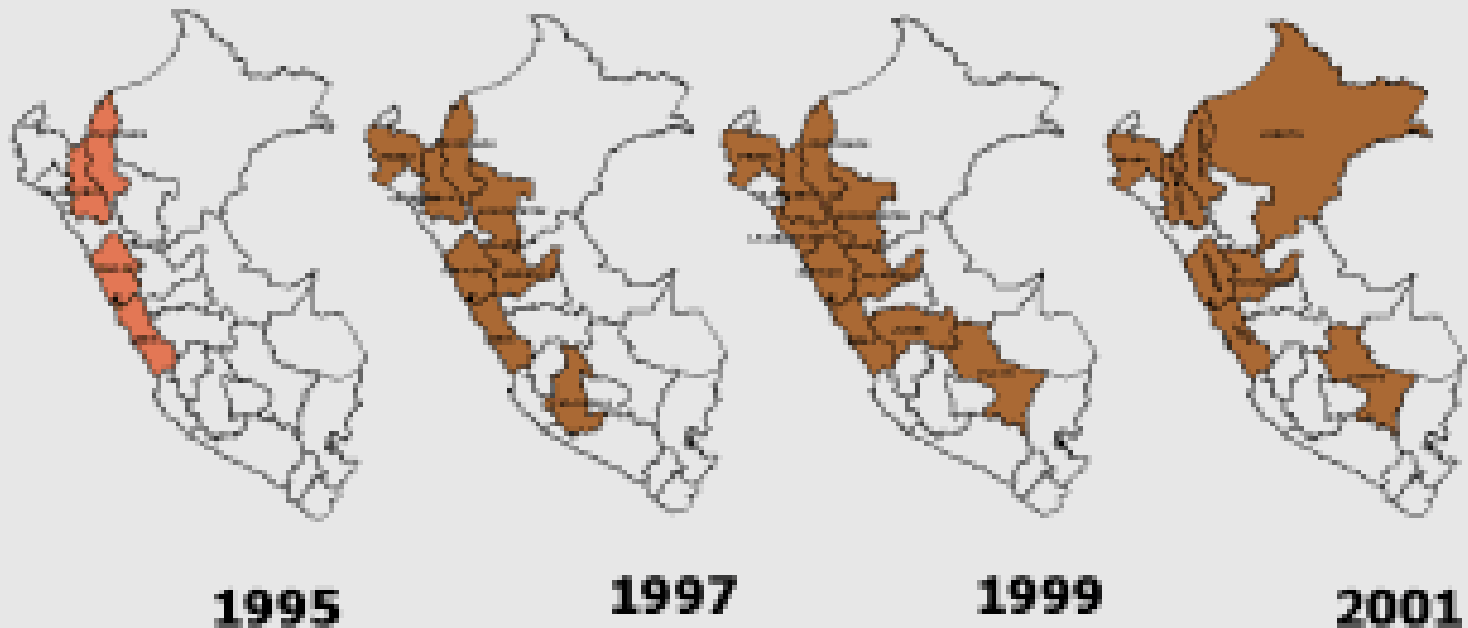


OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA

**Provincias que reportaron nuevas áreas de transmisión
en algunos de sus distritos. Perú 2000.**



Reported cases of Carrion's disease (1995-2001)



Fonte: Henriquez et al. 2002

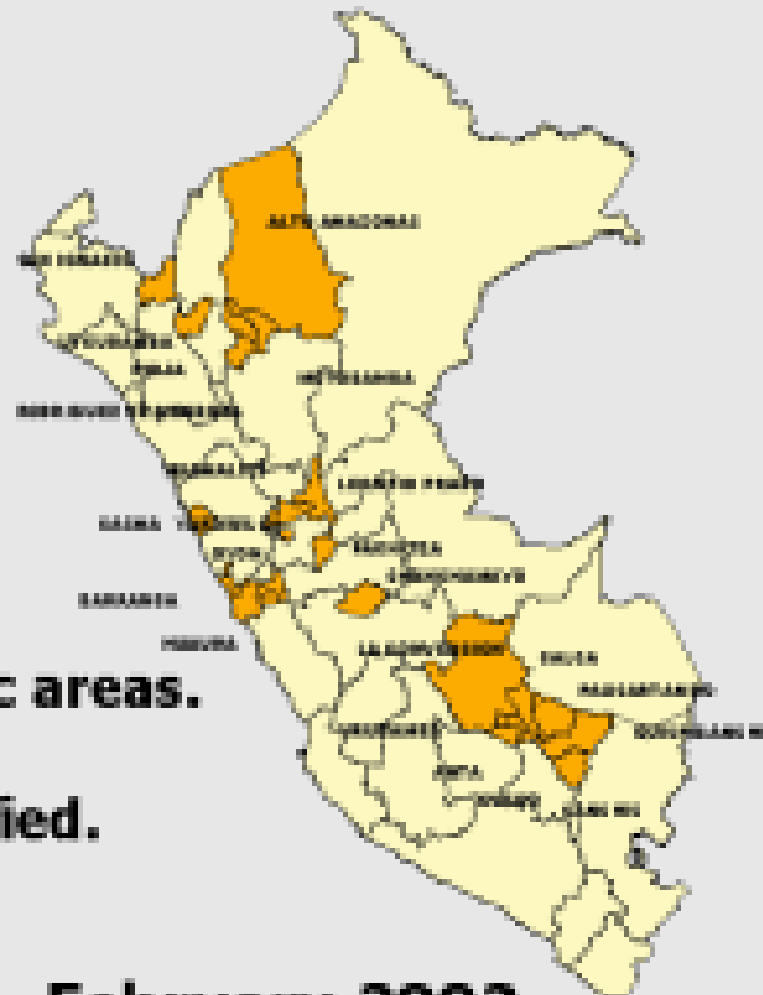
New foci of Carrion's disease

New epidemic areas identified.

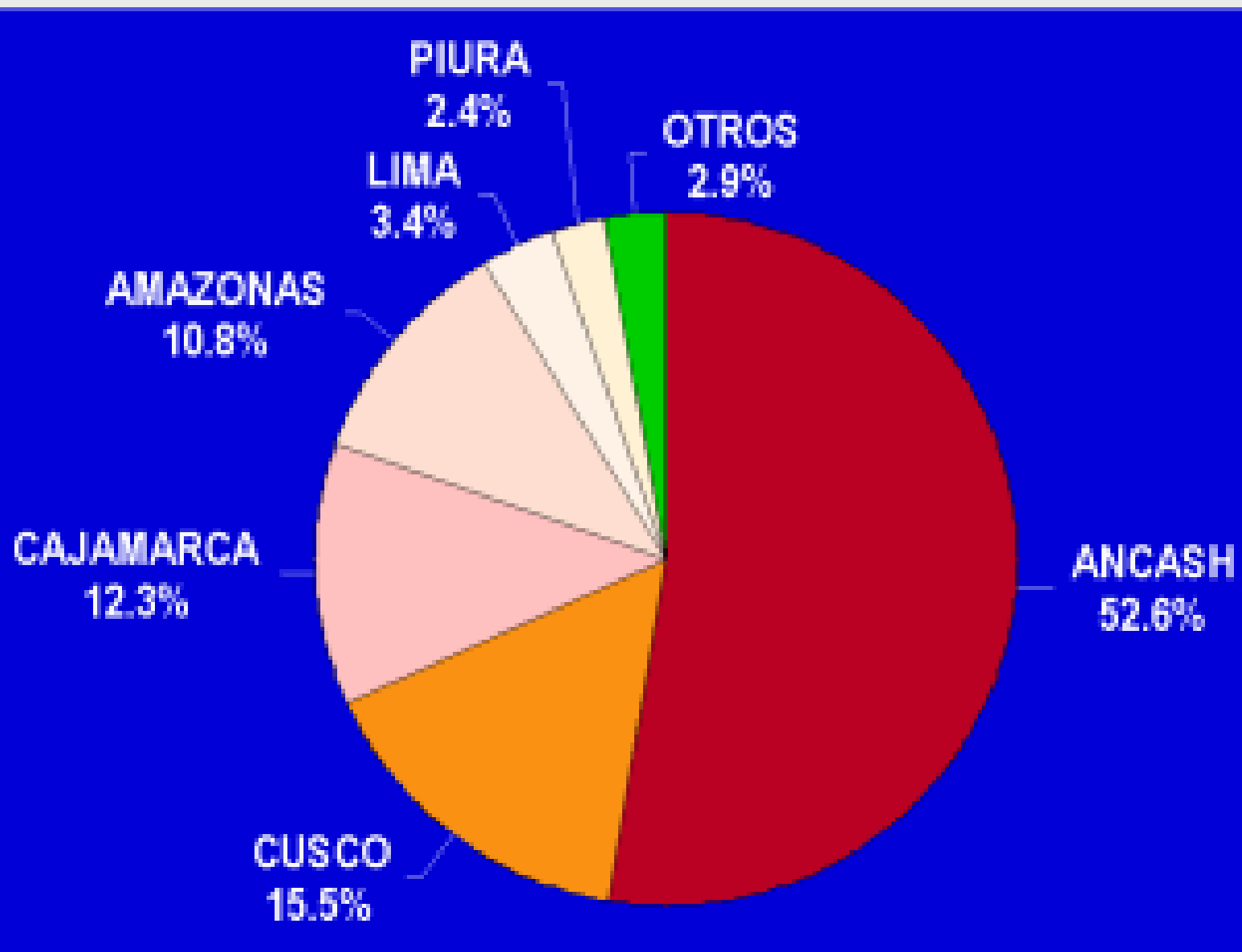
Mortality during the outbreaks is high.

No cases of chronic phase (Peruvian wart) in epidemic areas.

No animal reservoir identified.



February 2002



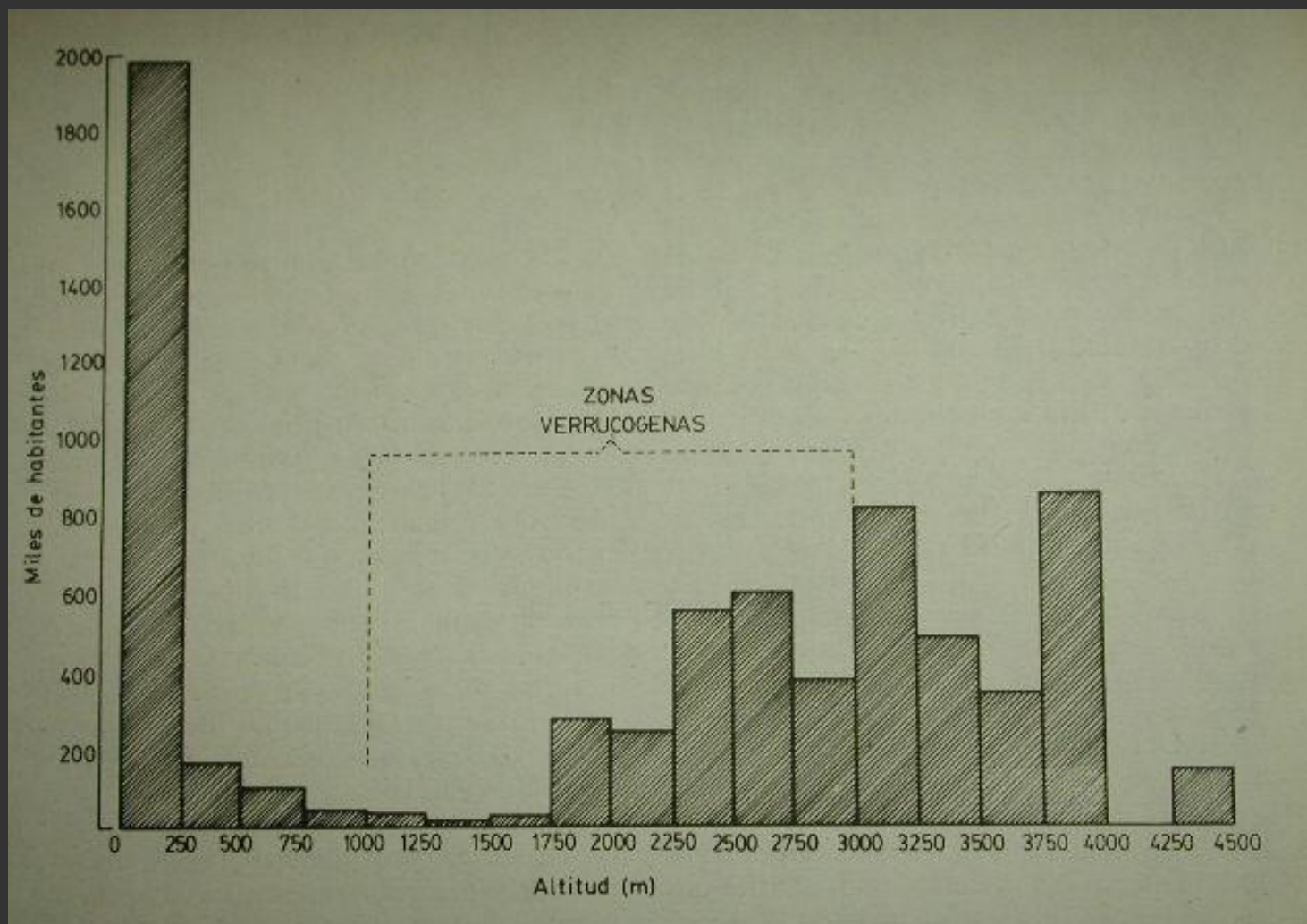
Fonte: Henriquez et al. 2002

Áreas de Bartonelose - PERU

A G Cáceres

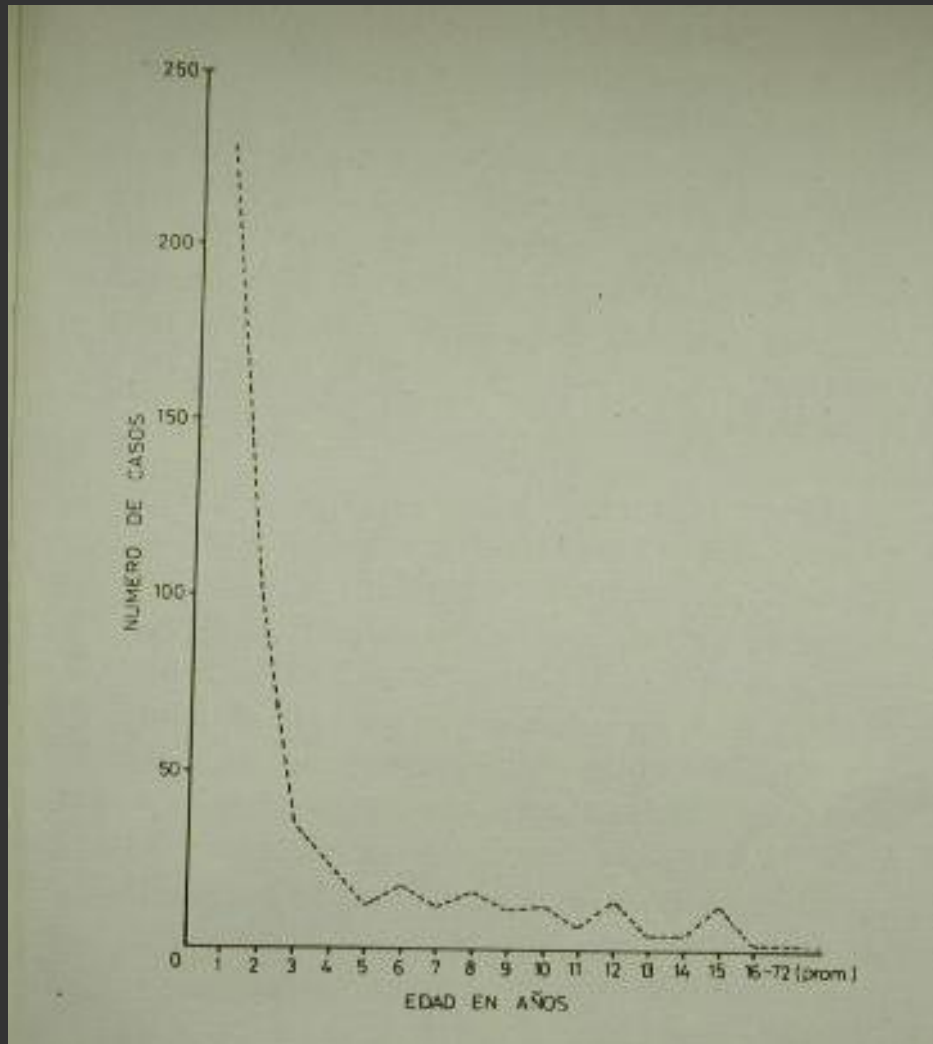


Distribuição altitudinal da população do Peru em 1940.
Adaptada de Arca Parro (1945)



Fonte: Herrero, 1990

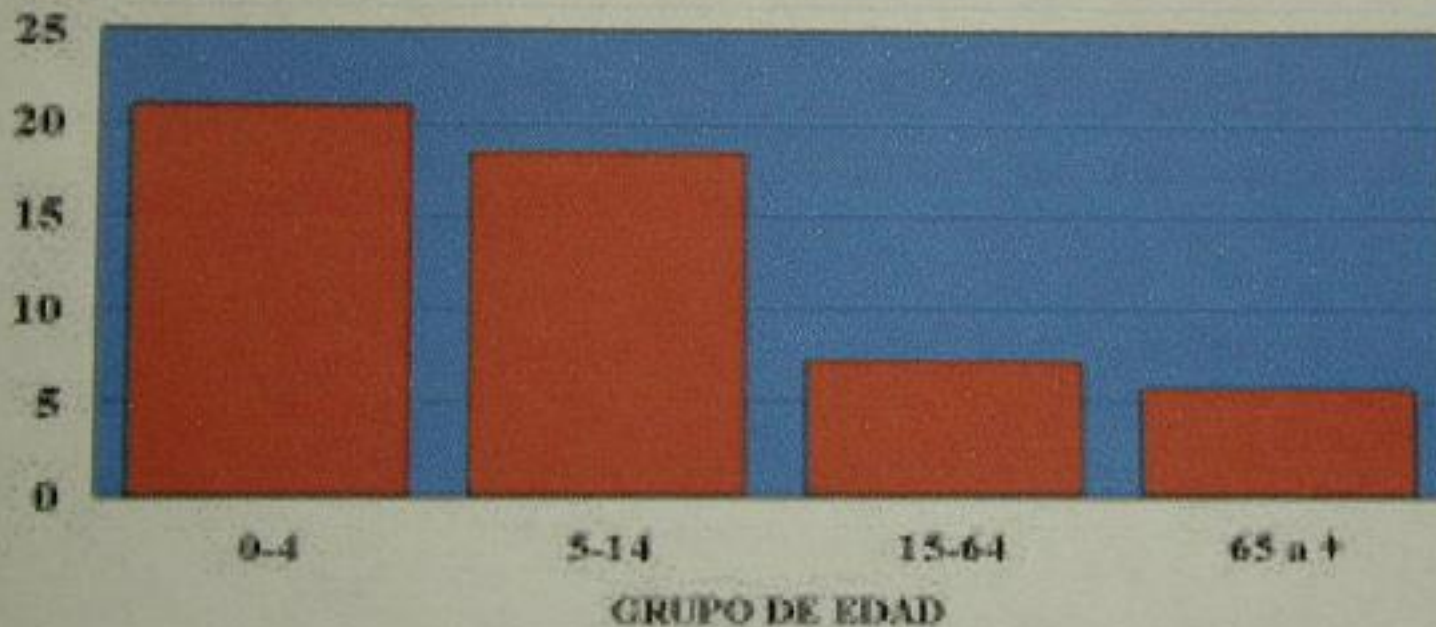
Distribuição etária de 616 pessoas que adquiriram a verruga de uma população autóctone de 1449 amostradas, em Huailacayán , setembro de 1951



Fonte: Herrer, 1990

TASA DE INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DE CARRION POR GRUPO DE EDAD. PERU 1999

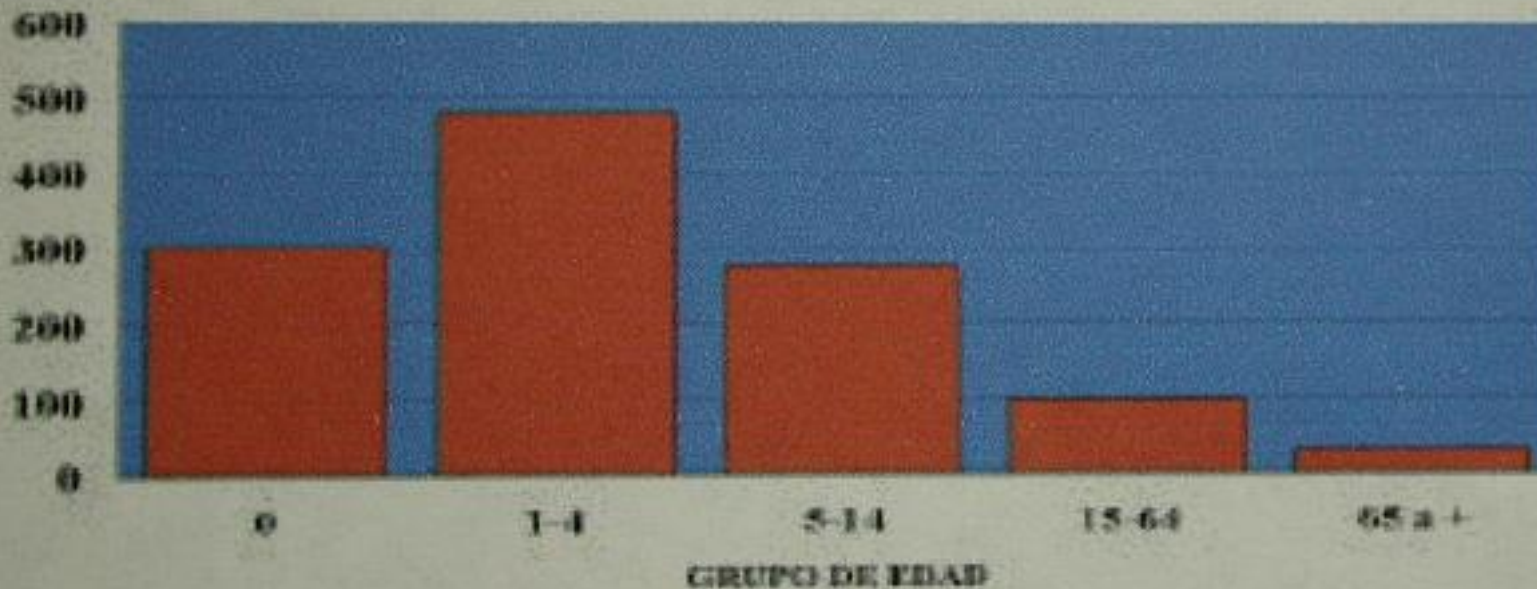
TASA x 100,000



OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA

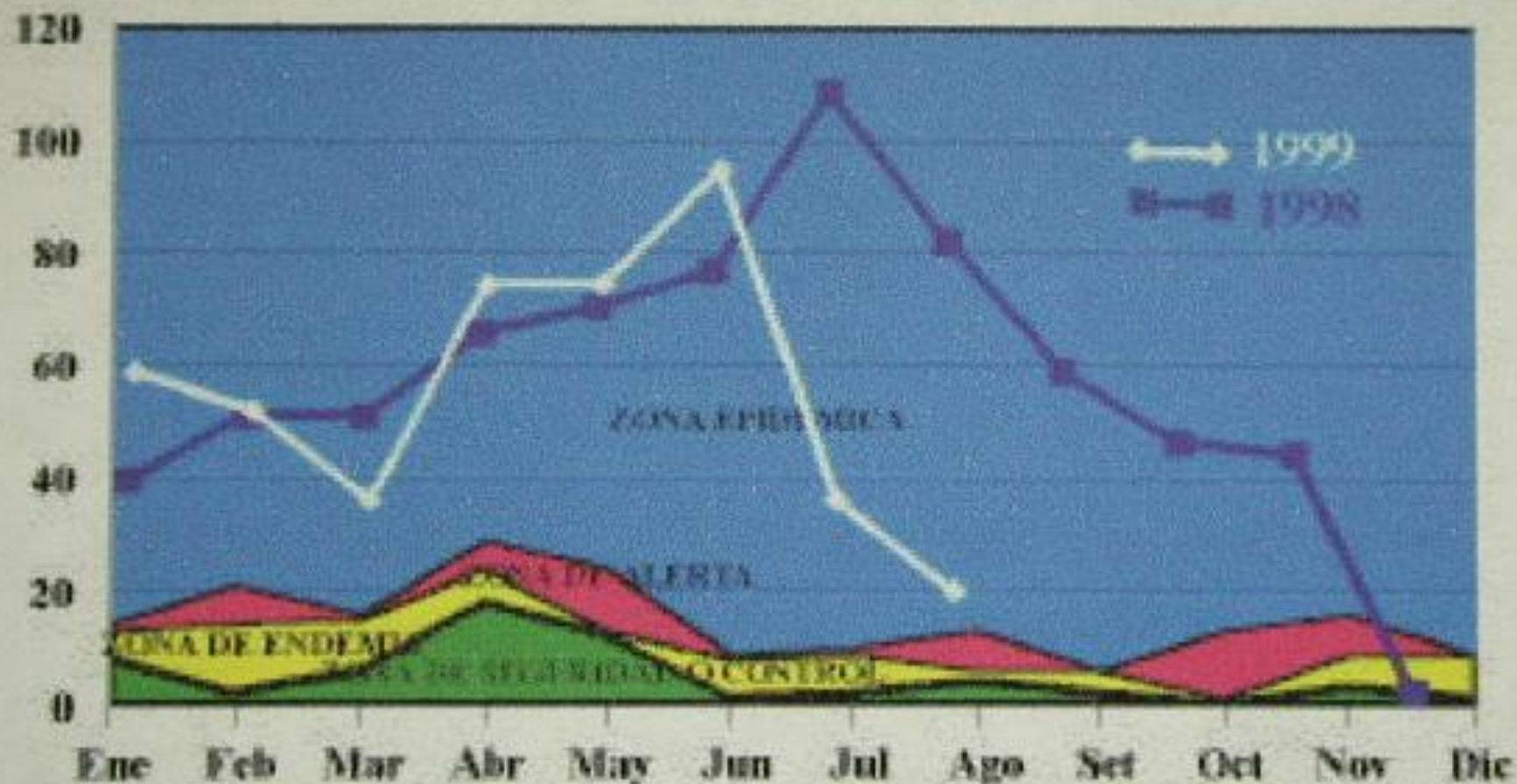
TASA DE INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DE CARRION POR GRUPO DE EDAD. DIRES ANCASH 1998

TASA x 100,000



ORE PCMOVEM
DIRECCION REGIONAL DE SALUD CHAVIN

CANAL ENDEMICO DE LA ENFERMEDAD DE CARRION CALLEJON DE LOS CONCHUCOS, DIRES ANCASH 1998



ORE PCMOYEM
DIRECCION REGIONAL DE SALUD-ANCASH

Coorte – Bartonelose

Chamberlin et al. 2002. Epidemiology of endemic *Bartonella bacilliformis*: A prospective study in a Peruvian mountain valley community. J Infect Dis. 186: 983-990.

I-1997

- Amostras de sangue
- Entrevista

II-1998

Amostras
de sangue

II-1999

Amostras
de sangue

1600 hab. de 4 vilarejos
- Caraz - 2300 m a.n.m.
(690 concordaram em
participar)

Inc. infecção = 12,7/100 pessoas-ano

No diagnóstico

- 14 (11%) forma hemorrágica aguda
- 47 (37%) verruga peruana, precedida ou acompanhada de sintomas sugestivos da forma hemorrágica (dor de cabeça, dores musculares e ósseas e mal-estar)
- 40 (31.5%) verruga peruana sem história da fase hemorrágica aguda
- 26 (20.5%) assintomáticos (75% sem história prévia de bartonelose)

- Taxas mais elevadas < 5 anos de idade
- Decréscimo linear da Incidência com o aumento da idade
- 70% dos casos formavam clusters em 18% dos domicílios
- A idade e a bartonelose em um membro da família são os melhores preditores para a infecção por *B. bacilliformis*

> 80% residentes há mais de anos

- O aumento da incidência ocorre paralelo ao das temperaturas mínimas e das chuvas

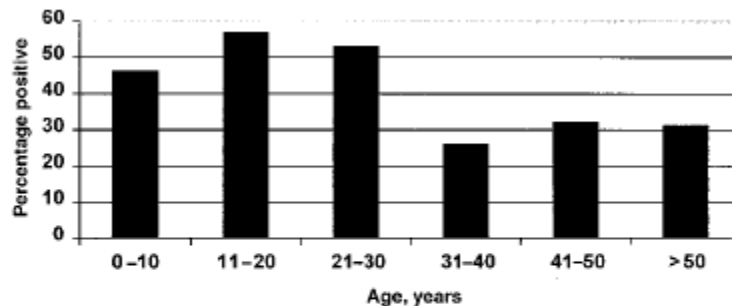


Figure 2. Prevalence in 1998 of IgG antibodies to *Bartonella bacilliformis*, by age category, among participants in a bartonellosis cohort study, Caraz, Peru.



Diagnóstico

ELISA - Alta especificidade

ISA (Sonicated immunoblot Assay) – S = 80% e E = 100%. Para casos agudos S = 70%; E = 100%

IFA S e E boas

PCR e Western Blot 100% detecção fase aguda, mas 0% na fase crônica . E = 100%

Esfregaço de Sangue - S baixo e E alto .
baixo custo

Table 2. Summary of the studies on management and their level of evidence.

Reference	Treatment	N	Study design and location	Type of disease	Outcome	Level of evidence
Minnick, 2003 [28] Angelakis, 2008 [30]	Ciprofloxacin	N/A	In vitro	N/A	Constitutive mutations in <i>B. Bacilliformis</i> causing resistance to cipro identified	5
Minnick, 2003 [28] Sobraques, 1999 [29]	Ciprofloxacin	N/A	In vitro	N/A	MIC = 0.25	5
Biswas, 2007 [31] Del Valle, 2010 [32]	Ciprofloxacin	N/A	In vitro	N/A	<i>B. bacilliformis</i> quickly becomes resistant to cipro	5
Urteaga, 1955 [34]	Chloramphenicol, IV	19	Case series, Lima	Acute	79% made a 'rapid recovery'	4
Arroyo, 2004 [35]	Chloramphenicol	215	Observational study, Caraz	Acute	89% achieved clinical cure	4
Maguiña, 2001 [23]	Chloramphenicol	65	Case series, Lima	Acute	95.4% responded well	4
Rolain, 2004 [33]	Chloramphenicol	52	Minireview	Acute	Good evidence for use from one or more well-designed clinical trials	3a
Hodgson, 1947 [36]	Large blood transfusions	2	Case series, Lima	Acute	Both survived	4
Arroyo, 2004 [35]	Rifampicin	260	Observational study, Caraz	Chronic	93.1% achieved clinical cure	4
Maguiña, 2001 [23]	Rifampicin	46	Case series, Lima	Chronic	80% responded well	4
Rolain, 2004 [33]	Rifampicin	46	Minireview	Chronic	Good evidence for use from one or more well-designed clinical trials	3a
Rolain, 2004 [33]	Streptomycin	9	Minireview	Chronic	Good evidence for use from one or more well-designed clinical trials	3a
Gonzalez, 2003 unpublished [37]	Rifampicin vs. azithromycin	127	Case-control, Caraz	Chronic	Time to negative cultures for both was 3–4 weeks	5
Gutierrez, 1998 [38]	Sultamicilline and deflazacort	1	Case report	Chronic	Successfully treated	5

doi:10.1371/journal.pntd.0001819.t002

Conclusão

- ✓ Bartonelose humana é uma infecção bacteriana pelo gênero *Bartonella*
- ✓ A bartonelose que tem como agente etiológico a *B. bacilliformis* (Febre de Oroya ou Doença de Carrion é endêmica no Peru, Equador e Colômbia)
- ✓ Reservatório ainda não identificado
- ✓ Vetores suspeitos: *P. verrucarum*, *P. maranonensis*, *P. robusta*, *P. serrana*, *L. peruensis* (com infecção natural) , *L. pescei*
- ✓ A doença apresenta duas formas clínicas clássicas: aguda e crônica
- ✓ Novas áreas endêmicas têm sido identificadas: **Doença infecciosa emergente**

Fonte: Henriquez et al. 2002, modificada

Bibliografía Básica

Pachas Chaves P.E. **Epidemiología de la Enfermedad de Carrión en el Perú.** Oficina General de Epidemiología/Instituto Nacional de Salud. Módulos Técnicos. Série Documentos Monográficos S/N. Lima, 2000.

Bibliografía Básica

César Henríquez¹

Paul Pachas²

Phillip Lawyer³

Larry Laughlin³

Ciro Maguiña¹

**1. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt-
Universidad Peruana Cayetano Heredia**

2. Oficina General de Epidemiología

3. Uniformed Services University of the Health Sciences

2002

***Bartonella bacilliformis*: A Systematic Review of the Literature to Guide the Research Agenda for Elimination**

Nuria Sanchez Clemente^{1*}, Cesar A. Ugarte-Gil², Nelson Solórzano³, Ciro Maguiña², Paul Pachas², David Blazes⁴, Robin Bailey¹, David Mabey¹, David Moore¹

¹ London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom, ² Instituto de Medicina Tropical Alexander van Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru, ³ Hospital San Juan de Dios, Caraz, Peru, ⁴ DoD Global Emerging Infections System, Armed Forces Health Surveillance Center, Silver Spring, Maryland, United States of America

983

Epidemiology of Endemic *Bartonella bacilliformis*: A Prospective Cohort Study in a Peruvian Mountain Valley Community

Judith Chamberlin,^{1,a} Larry W. Laughlin,¹
Sofia Romero,^{3,a} Nelson Solórzano,² Scott Gordon,^{1,a}
Richard G. Andre,¹ Paul Pachas,² Heidi Friedman,¹
Carlos Ponce,² and Douglas Watts^{3,a}

¹ Uniformed Services University of the Health Sciences, Department of Preventive Medicine, Bethesda, Maryland; ² Peruvian Ministry of Health, Hospital de Apoyo, Caraz, and ³ Naval Medical Research Center Detachment, Lima, Peru

The Journal of Infectious Diseases 2002;186:983–90

© 2002 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
0022-1899/2002/18607-0013\$15.00

Review Article

Proteins of *Bartonella bacilliformis*: Candidates for Vaccine Development

Cesar Henriquez-Camacho,¹ Palmira Ventosilla,² Michael F. Minnick,³
Joaquim Ruiz,⁴ and Ciro Maguiña²