CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Febre Escaro-Nodular com falência multiorgânica – caso clínico

Boutonneuse fever with multiple organ failure – case report

/ J Gouveia[1] / AS Serafim[1] / A Cardoso[1]
/ C Maltêz[1,2] / A Pinto[2] / AC Pereira[2]
/ H Vilela[2] / PA Fernandes[2] / F Campante[1,2]

[1] Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, E.P.E.
[2] Unidade de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, E.P.E.

Correspondência:
João Paulo Pereira de Gouveia
Rua SDUB "Os Franceses" nº3 3ºFte / 2835-310 Lavradio
Telemóvel: 965 268 195
Fax: 309 712 109
e-mail: joaodegouveia@me.com

Artigo recebido em
2013-1-31

Artigo aceite para publicação em
2013-4-10

/ Resumo

A febre escaro-nodular é endémica dos países mediterrânicos, tendo uma clínica muito característica e um curso habitualmente benigno.
Apresenta-se um caso de um homem de 63 anos, com antecedentes de hipertensão arterial e carcinoma epidermóide do pulmão, que recorre ao Serviço de Urgência por febre e mialgias. Apresentava um exantema micronodular generalizado, e uma lesão abdominal compatível com "tache noir", tendo-se colocado a hipótese de febre escaro-nodular, e iniciado terapêutica com doxiciclina.
O quadro evoluiu com hipotensão, hipoperfusão periférica, desorientação, trombocitopénia, insuficiência renal e hepática, pelo que foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), em falência multiorgânica, com necessidade de ventilação invasiva, aminas vasoactivas e técnica de substituição renal.
Foi associada ciprofloxacina com melhoria do quadro, recuperação da função renal e respiratória. Houve necessidade de amputações selectivas devido à necrose das extremidades.
Verificou-se ainda tetraplegia, tendo-se colocado as hipóteses de Síndrome de Guillain-Barré versus "tick paralysis", que melhorou com imunoglobulina e fisioterapia.
Após 29 dias de internamento na UCI foi transferido para o Serviço de Medicina, mantendo ainda paraparésia.
Apesar da febre escaro-nodular ser relativamente comum no nosso país, este caso destaca-se pela concomitância das múltiplas complicações associadas que o tornaram particularmente grave.

Palavras-chave: febre escaro-nodular, falência multiorgânica, choque séptico, *tick paralysis*, *rickettsia*

/ Abstract

Boutonneuse fever is endemic in countries surrounding the Mediterranean Sea. It has very distinctive clinical features and its course is usually benign.
The authors report the case of a 63 year old man, with past medical history of

arterial hypertension and epidermoid lung carcinoma, that was admitted into our hospital Emergency Department due to fever and myalgia. The patient presented with a generalized micronodular exanthema, and an abdominal lesion suggestive of "tache noir". Based on a presumptive diagnosis of Boutonneuse fever, therapy with doxycycline was initiated.
The patient developed arterial hypotension, peripheral hypoperfusion, disorientation, thrombocytopenia, renal and hepatic failure and was transferred to the Intensive Care Unit (ICU) with multiple organ failure, requiring invasive mechanical ventilation, vasoactive agents and renal replacement therapy. Ciprofloxacin was then added to the therapy with subsequent improvement of his condition and concomitant renal and respiratory function recovery. Due to necrosis of extremities, selective amputation was required.
The patient then developed tetraplegia, consistent with a presumptive diagnosis of Guillain–Barré syndrome versus "tick paralysis", which improved with physical therapy and Immunoglobulin.
After 29 days in the ICU, the patient was transferred to the Internal Medicine department, still suffering from paraplegia.
Although boutonneuse fever is relatively common in Portugal, this case stands out for its multiple complications that made it remarkably severe.

Keywords: *Boutonneuse fever, multiple organ failure, septic shock, tick paralysis, Mediterranean spotted fever, rickettsia*

/ Introdução

A febre escaro-nodular, também designada febre botonosa, febre mediterrânica ou "febre da carraça" foi identificada em 1910 na Tunísia por Conor e Bruch, sendo descrita pela primeira vez em Portugal em 1930 por Ricardo Jorge.[1,2,3] É uma doença infecciosa do grupo das rickettsioses humanas, causada por bactérias do complexo *Rickettsia conorii*.[1,2,3] É transmitida pela picada de um vector – *Rhipicephalus sanguineus* ("carraça do cão") e tendo como reservatório cães, raposas e pequenos roedores, sendo o Homem um hospedeiro acidental.[3] É endémica dos países da bacia do mediterrâneo e sul da europa incluindo Portugal onde são declarados em média 960 casos ano sendo o Alentejo a zona com maior incidência.[1] Em Portugal existem duas estirpes do complexo *R. conorii* responsáveis pela doença: *R. conorii Malish* e *R. conorii Israeli*, sendo a segunda mais virulenta e associada a maior número de casos fatais.[4]

Após a inoculação através da picada do vector infectado, há uma reacção inflamatória no local de inoculação que leva a necrose cutânea e origina a escara de inoculação ("tache noir").[5,6] Há então um período de incubação de três a sete dias, geralmente assintomático, seguindo-se uma fase prodrómica caracterizada por febre, mialgias, cefaleias, fotofobia e alterações gastrointestinais.[7] Após três a cinco dias surge um exantema maculopapular, não pruriginoso, ascendente, e que não poupa as superfícies palmoplantares.[2,8,9] Após essa fase entra-se na fase de convalescença que dura duas a três semanas, com apirexia e melhoria gradual.

O diagnóstico é fundamentalmente clínico e baseia-se na tríade: febre, exantema, escara de inoculação. Existem ainda métodos laboratoriais serológicos, com imunofluorescência directa e indirecta para detecção de anticorpos anti-rickettsia e a reacção de Weil-Felix que apresenta baixa especificidade e sensibilidade.[6,10,11]

O tratamento consiste na remoção do vector e na terapêutica antibiótica, sendo primeira linha doxiciclina e segunda linha claritromicina, cloranfenicol e ciprofloxacina.[6]

Apesar de ser uma doença geralmente benigna e autolimitada, 5 a 6% dos doentes apresentam formas mais graves,[1,12] sendo estes casos relacionados com doentes idosos, diabéticos, alcoólicos, com deficiência de glicose-6-fostato desidrogenase, insuficiência cardíaca ou renal, doença hepática crónica ou neoplasias.[6]

/ Caso clínico

A FASF, sexo masculino, 63 anos de idade, caucasiano, reformado, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (HNSR), Barreiro, em Julho de 2012, por um quadro clínico de febre, mialgias e cefaleias.

Apresentava antecedentes de hipertensão arterial, síndrome depressivo e carcinoma epidermóide do pulmão moderadamente diferenciado T3N2M0, já submetido a cirurgia e quatro ciclos de quimioterapia com vinorelbina e carboplatina (último em Janeiro de 2012), actualmente em remissão completa. Sem antecedentes familiares relevantes e sem hábitos tabágicos, etanólicos e toxifílicos. Medicado habitualmente com fluoxetina.

Epidemiologicamente tratava-se de um doente reformado mas que trabalhava diariamente no campo, no cultivo de produtos agrícolas, residia numa moradia com eletricidade e saneamento básico, ingeria habitualmente água da rede e referia contactos com vários animais nomeadamente cães, bem como actividades de caça e pesca.

O quadro febril tinha quatro dias de evolução, apresentando o doente concomitantemente uma lesão supra-umbilical com sinais inflamatórios, que não foi valorizada na altura, tendo tido alta com o diagnóstico presuntivo de quisto sebáceo infectado.

Após quatro dias recorre novamente ao SU apresentando um quadro já diferente, com tosse, dispneia, desorientação temporo-espacial e exantema generalizado, pelo que foi solicitada observação por médico de Medicina Interna. Objectivamente encontrava-se vigil, colaborante, com períodos de desorientação. Discretamente hipotenso e sub-febril, e apresentava um exantema micronodular generalizado que não poupava a palma das mãos e planta dos pés. Apresentava a mesma lesão supra-umbilical, claramente compatível com "tache noir".

Foi internado com a hipótese diagnóstica de Febre Escaro-Nodular, tendo iniciado terapêutica endovenosa com doxiciclina 100mg 12/12h. A reacção de Weil-Felix foi negativa. Ao segundo dia de internamento assistiu-se a uma agravamento do estado clínico com hipotensão, confusão, oligoanúria, hipoxémia e sinais de hipoperfusão periférica. Neste contexto, foi assumido choque séptico com falência multiorgânica, sendo o doente transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) do Hospital.

Foi sedado e ventilado invasivamente por insuficiência respiratória global, tendo igualmente necessitado de suporte aminérgico com noradrenalina. Apresentava ainda sinais de insuficiência hepática e hematológica, com trombocitopénia, e falência renal, com necessidade de técnica de suporte renal contínua (Quadro I). Os sinais de isquémia das extremidades, que envolviam predominantemente os dedos de ambas as mãos foram agravando, acabando por evoluir para necrose.

Neste contexto foi associada ciprofloxacina 400mg 12/12h ao esquema antibiótico.

Começou então a verificar-se uma melhoria progressiva do quadro clínico, tendo sido possível a suspensão da técnica de suporte renal ao 4º dia de UCI. Ficou apirético ao 7º dia e ao 8º dia foi retirado o suporte aminérgico.

Após a suspensão da sedação detectou-se um quadro de tetraparésia flácida, tendo o doente realizado tomografia computorizada (TC) crânio-encefálica que não revelou alterações agudas. Foi efectuada punção lombar onde se verificou uma dissociação albumino-citológica, sendo o exame cultural negativo, e foi ainda realizado electromiograma onde se documentou uma polineuropatia axonal motora recente, compatível com síndrome de Guillain-Barré.

Dado o contexto clínico, foram colocadas



Figura 1. Amputação de D2, D3, D4 e D5 da mão direita e da mão esquerda

QUADRO I – EVOLUÇÃO ANALÍTICA

	D2 SU	D1 UCI	D2 UCI	D3 UCI	D8 UCI	D17 UCI	D31 UCI
Hemoglobina (g/dL)	14.6	14.6	14.1	13.1	8.7	8.7	11
Leucócitos (x109/L)	11.4	20	25.9	25.5	15.3	11	9.3
Neutrófilos (%)	96.2	97.8	92.9	84.5	81.7	72.2	68.2
Plaquetas (x109/L)	42	19	7	5	52	201	386
PCR (mg/L)	371	337.4	291	223.9	27	20.7	9.6
INR	1.06	1.12	1.06	1.01		0.98	1.00
Ureia (mg/dL)	133	153	67	79	139	29	38
Creatinina (mg/dL)	3.32	2.84	1.07v	1.43	1.04	0.32	0.51
AST (UI/L)	131	198	258	182	82	33	12
ALT (UI/L)	73	95	111	108	77	51	13
Bilirrubina T (mg/dL)		1.25	3.94	2.75	0.64	0.52	0.26
Bilirrubina D (mg/dL)		1.23	3.74	3.74	2.73	0.53	0.31

as hipóteses diagnósticas de síndrome de Guillain-Barré versus "tick paralysis", tendo o doente iniciado terapêutica com imunoglobulina endovenosa e fisioterapia.

Ao 17º dia de UCI terminou a terapêutica antibiótica, tendo sido possível ainda a extubação.

Ao 30º dia de UCI, já com estabilidade clínica, procedeu-se então à amputação de D2, D3, D4 e D5 da mão direita e da mão esquerda (Fig. 1) e amputação de D3 do pé esquerdo (Fig. 2), sendo o doente transferido para o Serviço de Medicina Interna ao 31º dia de internamento.

Os testes serológicos solicitados no início do internamento, que foram realizados no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) pelo método de imunofluorescência indirecta, só foram conhecidos ao 30º dia de internamento, tendo revelado IgG>=128 e IgM>=32 para *R. conorii*. Confirmou-se assim a infecção mas não foi possível efectuar a distinção das estirpes, apesar dessa caracterização genética ter sido solicitada. Igualmente nesta altura foi conhecido o resultado da quantificação da glicose-6-fosfato desidrogenase eritrocitária, realizada por técnica de espectrofotometria, cujo valor foi de 5,2 IU/gHb, excluindo a deficiência desta enzima.

O doente manteve a fisioterapia, assistindo-se a uma melhoria progressiva do quadro de paraparésia, bem como das funções renal e hepática, acabando por ter alta para uma Unidade de Reabilitação, já com alguma recuperação das funções motoras.

A repetição dos testes serológicos, realizada igualmente no INSA pelo método de imunofluorescência indirecta oito meses após o internamento, comprovou a seroconversão, tendo-se documentado IgG positivo (1024) e IgM negativo (<32) para *R. conorii.*

/ Discussão e Conclusões

A febre escaro-nodular é uma doença endémica em Portugal, [1] cujo diagnóstico é fundamentalmente clínico e assenta na tríade febre, exantema e escara de inoculação. Como nem sempre se verificam todos os critérios e, tratando-se de sinais que isoladamente são inespecíficos, o seu diagnóstico exige do médico



Figura 2. Amputação de D3 do pé esquerdo

um elevado índice de suspeição. Dos testes serológicos, a reacção de Weil-Felix, apesar de ser rápida e habitualmente disponível, apresenta baixa sensibilidade e especificidade,[6,10,11] sendo que no caso descrito o resultado foi negativo, apesar de o doente apresentar toda a clínica da doença. Os testes serológicos por imunofluorescência são mais específicos, mas para além de nem sempre se encontrarem disponíveis, o seu resultado não é imediato. Assim, o diagnóstico deve ser baseado na clínica e o mais precoce possível para possibilitar uma abordagem igualmente precoce e eficaz.

Apesar de geralmente ter um curso relativamente benigno, podem surgir complicações graves e potencialmente fatais em 5-6% dos doentes.[1] Estes casos estão habitualmente relacionados com factores de risco, nomeadamente doentes idosos, diabéticos, alcoólicos, com deficiência de glicose-6-fostato desidrogenase, insuficiência cardíaca ou renal, doença hepática crónica ou neoplasias.[6] A estirpe de *R. conorii* também pode desempenhar um papel importante na gravidade da doença, estando os quadro causados pela estirpe Israelli mais frequentemente associados a situações de maior gravidade, e mesmo fatais.[4] Neste caso, apesar de o doente apresentar a tríade característica, e de ter sido feito um diagnóstico célere e uma instituição precoce de terapêutica dirigida, houve uma evolução inicialmente desfavorável, com choque séptico, atingimento hepático e falência respiratória, renal, hematológica e neurológica. Concomitantemente, assistiu-se a uma isquémia das extremidades, provavelmente relacionada com fenómenos de vasculite[13] e agravada pelo uso de aminas vasoactivas no tratamento do choque. Este fenómeno culminou na necessidade de amputação de cinco dedos das mãos e do pé esquerdo.

A gravidade deste quadro, com necessidade de internamento prolongado em Cuidados Intensivos e que, apesar de prontamente identificado e tratado, não evitou múltiplas complicações, é demonstrativa da agressividade da doença, nomeadamente em doentes com as comorbilidades já referidas. No caso deste doente, não havia história de tabagismo, alcoolismo, diabetes mellitus, nem deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, sendo a única comorbilidade relevante, a existência de neoplasia do pulmão, actualmente em regressão. Estando a estirpe *Israelli* habitualmente implicada nos quadros de maior gravidade, e em que a insuficiência renal e o envolvimento hepático se associam a evoluções desfavoráveis, mesmo fatais[4], poder-se-á especular que neste caso em que houve falência multiorgânica, poderia ter sido essa a estirpe implicada. No entanto, infelizmente, não foi possível essa confirmação.

A "tick paralysis" é uma complicação pouco frequente da febre escaro-nodular, nomeadamente na bacia do Mediterrâneo. [14,15] É causada por uma neurotoxina produzida pela própria carraça, sendo a remoção da carraça habitualmente suficiente para a melhoria dos sintomas. No caso presente, apesar de o doente já ter procedido à remoção da carraça, a sintomatologia persistiu, pelo que foi considerada uma síndrome de Guillain-Barré, semiologicamente indistinguível da "tick paralysis". Optou-se assim pela terapêutica com imunoglobulina em associação com fisioterapia.

Este caso ilustra um leque abrangente de complicações, algumas delas raras, de uma doença relativamente comum no nosso país que, pela sua concomitância e complexidade o tornaram particularmente grave. Reforça-se a importância de realizar um diagnóstico célere e uma terapêutica antibiótica dirigida, bem como de estar atento a complicações, potencialmente fatais.

/ Bibliografia

1. Sousa R, Nóbrega S, Bacellar F, Torgal J. "Sobre a Realidade da Febre Escaro-Nodular em Portugal." *Acta Med Port.* 2003;16:429-436.

2. Poças J, Bacellar F, Filipe A. "Clínica e Diagnóstico Laboratorial da Febre Escaro-Nodular." *Med Interna.* 2002;9:52-56.

3. Oliveira J, Corte-Real R. "Rickettsioses em Portugal." *Acta Med Port.* 1999;12:313-321.

4. Sousa R, França A, Nóbrega S, Belo A, Amaro M, Abreu T, et al. "Host and microbial risk factors and pathophysiology of fatal Rickettsia conorii infection in Portuguese patients." *J Infect Dis.* 2008;198(4):576-585

5. Walker D. "Targeting Rickettsia." *N Engl J Med.* 2006;354(13):1418-1420.

6. Antunes F, Doroama M, Quaresma MJ, Forte M, Lobo O, Rosário VE, et al. "Manual Sobre Doenças Infecciosas." Lisboa: *Permanayer*; 2003.

7. Louro E, Campos A, Leitão J, Carvalho A, Santos R, Reis C, et al. "Febre Escaro-Nodular: uma zoonose benigna?." *Rev Soc Port Med Interna.* 2006; 13(1):14-18.

8. Sanchez GMM, Sanchez GMC. "Rickettsiosis: fiebre botonosa mediterranica." *Medicina Integral.* 2001;38: 110-5.

9. Rovery C, Brouqui P, Raoult D. "Questions on Mediterranean spotted fever a century after its discovery." *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1360-1367.

10. Mims C, Dockrell H, Goering R, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M. "Medical Microbiology." 3rd edition. USA: *Mosby*; 2004. p. 386-389.

11. Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P. "Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases." *Am J Trop Med Hyg.* 1986;35(4):845-850.

12. Font-Creus B, Bella-Cueto F, Espejo-Arenas E, Vidal-Sanahuja R, Muñoz-Espin T, Nolla-Salas M, et al. "Mediterranean spotted fever: a cooperative study of 227 cases." *Rev Infect Dis.* 1985;7(5):635-42.

13. Montenegro MR, Mansueto S, Hegarty BC, Walker DH. "The histology of "taches noires" of boutonneuse fever and demonstration of Rickettsia conorii in them by immunofluorescence." *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1983;400(3):309-17.

14. Gothe R, Kunze K, Hoogstraal H. "The mechanisms of pathogenicity in the tick paralyses." *J Med Entomol* 1979;16(5): 357–369.

15. Edlow JA. "Tick paralysis." *Curr Treat Options Neurol.* 2010;12(3):167-177.