CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Infecção por *Rickettsia sibirica mongolitimonae* em Portugal

caso clínico

Rickettsia sibirica mongolitimonae infection in Portugal

a case report

/ **Branca Isabel Pereira**[1] / **Diana Seixas**[1] / **Lurdes Malcata**[1] / **José Eduardo Serra**[1] / **Joaquim Oliveira**[1] / **Saraiva da Cunha**[1] / **Rita de Sousa**[2]

[1] Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra – EPE
[2] Centro de Estudo de Vectores e Doenças Infecciosas (CEVDI) do Instituto Nacional Dr. Ricardo Jorge

Correspondência:
Branca Isabel Pereira
Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3030 Coimbra
Telemóvel: +351 91 2073736
e-mail: brancapereira@hotmail.com

/ Resumo

Em Portugal, apesar da febre escaro-nodular causada pela *Rickettsia conorii* ser a *rickettsiose* com maior prevalência, outras espécies de Rickettsia pertencentes ao grupo das febres exantemáticas foram identificadas como agentes patogénicos humanos.

A *Rickettsia sibirica* estirpe *mongolitimonae* foi, pela primeira vez, isolada do sangue de um doente em Portugal em 2004 e detectada em carraças *Rhipicephalus pusillus*. Até à data estão documentados 16 casos de infecção humana por esta estirpe. Estes casos foram, na maioria, descritos em países da bacia do Mediterrâneo e África. A síndrome clínica é geralmente descrita como " Linfangite associada a rickettsiose" (LAR). Os autores apresentam um novo caso de infecção por *Rickettsia sibirica* e fazem uma revisão das principais características clínicas e epidemiológicas desta síndrome.

Palavras-chave: *Rickettsia sibirica*, Doenças transmitidas por carraça, Linfangite.

/ Abstract

Mediterranean spotted fever caused by Rickettsia conorii is the most prevalent tick-borne rickettsial disease in Portugal. However, other Rickettsia species from spotted fever group have been identified as possible emerging agents in this country such as R. sibirica mongolitimonae.

This strain was for the first time isolated in a patient in Portugal in 2004 and detected also in Rhipicephalus pusillus ticks. A total of 16 cases of human infection by this strain have been documented in countries from Mediterranean basin and Africa. The syndrome is usually described as "Lymphangitis associated rickettsiosis" (LAR). The authors will describe a new case of infection with Rickettsia sibirica and review the main features of this recently described syndrome.

Key-words: *Rickettsia sibirica, Tick-borne disease, Lymphangitis.*

/ Introdução

Em Portugal, a febre escaro nodular é a rickettsiose transmitida por ixodídeos (carraças) com maior incidência[1,2]. Contudo, e apesar de estarem identificadas em ixodídeos do nosso País outras espécies de rickettsias patogénicas para o homem (*R. sibirica*, *R. slovaca*, *R. felis*, *R. aeschilimannii*, e *R. helvética*)[3], até agora só estão publicados casos de febre escaro nodular causada por *R. conorii* e de "Linfangite associada a rickettsiose" (LAR) causada por *R. sibirica mongolitimonae*. O primeiro caso de infecção humana por *R. sibirica mongolitimonae* foi descrito em França em 1996, numa doente admitida em Março no hospital de Marselha por febre e exantema, associado à presença de escara de inoculação, tendo o diagnóstico sido confirmado por isolamento do agente[4]. Posteriormente e até à data foram descritos no total 16 casos, em França, Grécia, Portugal, Espanha, África do Sul e em doentes com história de viagem à Algéria e Egipto[5-13]. Em Portugal, esta patologia foi descrita pela primeira vez em 2004, num doente admitido no Hospital de Évora, com suspeita de febre escaro-nodular. Foi através do apoio laboratorial, nomeadamente o isolamento do agente, que foi possível demonstrar que se tratava de uma nova rickettsiose no nosso País[9]. A partir de 2006 foram diagnosticados outros casos em doentes Portugueses da região de Setúbal e Lisboa[10]. Os autores descrevem neste artigo um novo caso de infecção por *R. sibirica mongolitimonae* em Portugal e fazem uma revisão das principais características clínicas e epidemiológicas da síndrome clínica associado a esta infecção, a "Linfangite associada a rickettsiose" (LAR).





Figura 1 – Escara de inoculação no braço em doente com infecção por *R. sibirica*

/ Caso Clínico

Doente, sexo masculino, 31 anos de idade, caucasiano, admitido no serviço de urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra, em Maio de 2010, por febre (temperatura axilar > 39ºC), cefaleias retro-orbitárias e mialgias com 5 dias de evolução. Referia história de picada de carraça no braço direito, cerca de uma semana antes do início dos sintomas.

Tendo como profissão, auxiliar de veterinário, referia contacto frequente com animais, nomeadamente bovinos, suínos, cães e aves. Negava história de viagens ou outros factores de risco epidemiológicos.

Ao exame objectivo à entrada, apresentava-se consciente e orientado, embora prostrado. Estava febril (temperatura axilar 39,8ºC), com tensão arterial de 131/78 mmHg e frequência cardíaca de 83 batimentos por minuto. Não apresentava exantemas ou petéquias, sendo visível uma escara necrótica no braço direito (Figura 1), rodeada por uma halo eritematoso. Apresentava adenopatias axilares satélites palpáveis e dolorosas. Ao exame neurológico apresentava uma rigidez terminal da nuca, com sinal de Brudzinski duvidoso. O exame objectivo cardio-pulmonar e abdominal era normal, tal como o exame da orofaringe.

Analiticamente, apresentava uma elevação da PCR de 2,1 mg/dL, ligeira alteração das transaminases (ALT 32, AST 54 UI/L), da desidrogenase láctica (309 UI/L) e da creatina fosfoquinase (988 UI/L). O hemograma e provas de coagulação eram normais. A radiografia do tórax era normal tal como a TAC – CE. Foram efectuadas várias tentativas de realização de punção lombar, sem sucesso, inviabilizando o estudo do LCR.

O doente ficou internado para estudo da síndrome febril iniciada após a picada de carraça, tendo iniciado terapêutica empírica com ceftriaxona 1 g bid por via endovenosa e doxiciclina 100 mg bid. No 5º dia de internamento foram colhidas amostras de sangue e efectuada uma biópsia da escara do braço, para cultura e pesquisa de ADN de *Rickettsia* pela técnica de "Polimerase Chain Reaction" (PCR) no CEVDI do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Dos resultados obtidos por serologia realizada pela técnica de imunofluorescência indirecta, com lâminas de antigénio de *R. conorii* e *R. sibirica mongolitimonae*, produzidas "in-house", verificou-se que o doente na 1ª amostra colhida na admissão não apresentou anticorpos contra nenhuma *Rickettsia*. Contudo, já na segunda amostra de soro colhida na fase de convalescença (8 semanas depois), o doente apresentou uma seroconversão com um título positivo de IgG=128 e IgM=64 para *R.*

conorii e *R. sibirica mongolitimonae*, confirmando uma infecção por *Rickettsia* do grupo das febres exantemáticas, mas não permitindo identificação da espécie de *Rickettsia*, devido à reacção cruzada entre as espécies de rickettsias do grupo das febres exantemáticas. Foram ainda efectuados outros testes serológicos para exclusão de outras infecções transmitidas por carraças, nomeadamente para *Borrelia burgdorferi* e *Coxiella burnetti*, que foram negativas. A identificação da espécie de *Rickettsia* envolvida na infecção só foi possível através dos métodos moleculares, mais concretamente através da técnica de amplificação de PCR e sequenciação a partir de ADN extraído da biópsia de pele, de acordo com o descrito por Sousa e seus colaboradores[9]. Através das sequências disponíveis na base de dados do GenBank foi possível identificar que o nosso amplificado a partir da biópsia de pele apresentava uma semelhança de 100% com a espécie *R. sibirica mongolitimonae*. O doente teve boa evolução clínica e analítica, com apirexia mantida após 48 horas de antibioterapia, tendo tido alta ao fim de 7 dias de internamento, sem sequelas ou complicações.

/ Discussão

Neste artigo descrevemos o 3º caso português de infecção por *R. sibirica mongolitimonae*, num doente admitido nos Hospitais da Universidade de Coimbra e assinalamos a presença deste agente no Centro de Portugal, numa região diferente dos casos anteriormente descritos. As manifestações clínicas do doente na admissão eram sugestivas de uma infecção transmitida por ixodídeos, não só pela história epidemiológica mas também pela inequívoca presença de uma escara de inoculação. Contudo, a ausência de exantema e apenas a presença de adenopatias, suscitaram algumas dúvidas pelo que o diagnóstico laboratorial teve um papel definitivo na confirmação do diagnóstico clínico.

Da análise dos 17 casos de infecção por *R. sibirica mongolitimonae* descritos até agora e referidos no quadro I, verifica-se que as principais manifestações clínicas da infecção por *R. sibirica mongolitimonae* incluem: febre (100%), mialgias (76%), cefaleias (65%), exantema maculo-papular (65%), linfadenopatia (59%) e linfangite (41%). A febre e os sintomas constitucionais associados à presença de escara de inoculação e exantema cutâneo são características comuns a outras rickettsioses, no entanto, o exantema nem sempre está presente nem é tão característico como o exantema típico da febre escaro-nodular. Por outro lado, ao contrário do que acontece nos casos de infecção por *R. conorii*, nos casos descritos de LAR 80% dos doentes apresentam escara de inoculação. Em dois doentes foi mesmo identificada a presença de mais do que uma escara de inoculação. Em 59% dos casos há referência à presença de linfoadenopatias regionais satélites, que em geral são acompanhadas de um processo de linfangite desde a escara de inoculação até os gânglios linfáticos regionais A presença de linfangite foi detectada em praticamente metade dos casos (41%), uma característica da infecção por *R. sibirica* que é um sinal pouco frequente noutras rickettsioses, motivo pelo qual a síndrome causada pela *R. sibirica mongolitimonae* foi denominada " Linfangite associada a Rickettsiose " ("Lymphangitis associated rickettsiosis" - LAR)[7].

QUADRO I – CARACTERISTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS CASOS PUBLICADOS DE INFECÇÃO POR *R. SIBIRICA MONGOLITIMONAE*

Aspectos clínico-epidemiológicos da infecção por *R. sibirica mongolitimonae* (1998 – 2010)	nº casos (%)
Nº total casos infecção humana publicados	**17**
Países com casos descritos	
França	9 (53)
Portugal	3 (17)
Grécia	1 (6)
Espanha	1 (6)
África do Sul	1 (6)
Algéria	1 (6)
Egipto	1 (6)
Período ocorrência	
Março -Junho	12 (71)
Julho - Setembro	4 (23)
Outubro – Dezembro	1 (6)
Vector associado	
Hyalomma truncatum[32]	ND
Hyalomma anatolicum[26]	1
Rhipicephalus pusillus[27]	1
Características clínicas	
Febre	17 (100)
Mialgias	13 (76)
Cefaleias	11 (65)
Escara de inoculação	14 (82)
• Perna	3
• Pés	3
• Virilha	1
• Tronco	2
• Braço	4
• Cabeça	1
Escaras múltiplas	2 (12)
Exantema cutâneo	11 (65)
Linfadenopatia	10 (59)
Linfangite	7 (41)

Um dos aspectos dominantes na patogenia da infecção por *Rickettsia* é a invasão e multiplicação nas células endoteliais, resultando num processo de vasculite que é responsável pelas principais manifestações clínicas da doença, nomedamente o exantema e a linfangite[14].

A presença de um processo de linfangite estendendo-se do local da picada em direcção aos gânglios linfáticos regionais sugere que a disseminação da infecção por esta Rickettsia ocorra primariamente pela via linfática, antes da disseminação hematogénica[10].



Dos dados epidemiológicos disponíveis, depreende-se que esta infecção tem uma ocorrência sazonal preferencial nos meses da Primavera – a ocorrência entre Março e Junho foi descrita em 12 dos 17 casos documentados (71%). Embora o caso actualmente reportado tenha ocorrido em Maio, em Portugal, os casos identificados até agora no CEVDI, com confirmação laboratorial, têm sido detectados nos meses de verão, Este facto pode estar relacionado com a espécie e actividade do vector, e enquanto a *R. sibirica mongolitimonae* foi detectada em carraças do género *Hyalomma* na Mongólia[15], Grécia[8], Nigéria e África do Sul[16], em Portugal[9] e Espanha[17] o DNA desta espécie de *Rickettsia* foi identificado em carraças da espécie *Rhipicephalus pusillus,* que apresentam um período de maior actividade e densidade populacional entre Março e Outubro.

Tal como nas outras rickettsioses o diagnóstico da infecção por *R. sibirica mongolitimonae* deve ser primordialmente clínico, tendo em conta o quadro de apresentação e a presença de um contexto epidemiológico sugestivo, devendo ter-se em consideração a época do ano, a actividade profissional, o contacto com animais, as actividades ao ar livre e a história de viagens, entre outros. O diagnóstico serológico através da detecção de anticorpos é o método mais utilizado no diagnóstico laboratorial de rotina das rickettsioses. Contudo, não é uma técnica útil na fase aguda da doença e, devido à presença de antigénios comuns, também não permite identificar a espécie de *Rickettsia*. Algumas metodologias serológicas podem no entanto ser mais indicativas em relação à espécie infectante, tal como realizar titulações do soro do doente utilizando várias espécies de *Rickettsia* como antigénio, ou utilizar técnicas como Western blot e adsorção cruzada. No nosso caso clínico foi importante não só a confirmação de uma infecção por rickettsias, através da seroconversão observada no soro da doente decorridas 8 semanas, mas principalmente a identificação da espécie de *Rickettsia* através da detecção por PCR e sequenciacão na biópsia de pele. Em geral, a não ser que o doente apresente uma rickettsiemia elevada, a detecção molecular em biópsias de pele é muito mais sensível do que no sangue. Verifica-se em geral que em biópsias de pele, ao contrário do que acontece com o sangue, é possível detectar ADN de *Rickettsia* após antibioticoterapia específica. A detecção pela técnica de PCR em sangue ou biópsia de pele é um método bastante útil na fase aguda da doença. O isolamento do agente em cultura celular é o método padrão para o diagnóstico e identificação da espécie. Requer, no entanto, algumas condições especiais na colheita, transporte da amostra e laboratórios especializados com condições especiais de segurança.

Relativamente ao tratamento, apesar das especificidades clínicas e epidemiológicas diversas, o tratamento antimicrobiano é semelhante para todas as infecções por Rickettsias do grupo das febres exantemáticas, consistindo na administração de doxiciclina (100 mg bid por via oral ou via endovenosa) durante 7 dias, embora não existam recomendações precisas quanto à duração do tratamento nestas infecções. Na generalidade dos casos descritos, as infecções por *R. sibirica mongolitimonae* cursaram de uma forma benigna, sem complicações ou sequelas.

/ Conclusão

Chama-se a atenção dos clínicos para o reconhecimento de outras rickettsioses existentes no nosso país, nomeadamente a LAR, que pode ocorrer no mesmo período do ano que a febre escaro-nodular. Este facto deve-se ao vector *Rhipicephalus pusillus* potencialmente implicado na transmissão de *R. sibirica mongolitimonae*, que está activo no mesmo período que o *Rhipicephalus sanguineus,* o vector da *R. conorii.* Em situações em que o diagnóstico clínico não é esclarecedor e numa fase aguda da doença os métodos moleculares são muito importantes para identificar o agente.

A incidência da infecção por *R. sibirica mongolitimonae* em Portugal não é conhecida.

Sendo uma infecção sub-diagnosticada ou uma doença emergente, o número crescente de casos relatados em humanos, principalmente nos países da região do Mediterrâneo, deverá fazer com que seja considerada no diagnóstico diferencial de casos com manifestações atípicas após picada de carraça, nomeadamente quando o exantema não está presente e são vísiveis manifestações como a linfadenopatia e linfangite associadas.

/ Bibliografia

1. Sousa R, Nóbrega SD, Bacellar F, Torgal J. Sobre a realidade da febre escaro-nodular em Portugal. Acta Med Port 2003; 16: 480-486.

2. Oliveira J, Côrte-Real R. Rickettsioses em Portugal. Acta Med Port 1999; 12:313-321.

3. Bacellar F, Núncio MS, Rehacek J, Filipe AR. Rickettsiae and rickettsioses in Portugal. Eur J Epidemiol 1991;7:291–3.

4. Raoult D, Brouqui P, Roux V. A new spotted-fever-group rickettsiosis. Lancet 1996; 348: 412.

5. Founier PE, Tissot-Dupont H, Gallais H, Raoult D. Rickettsia mongolotimonae: a rare pathogen in France. Emerg Infect Dis 2000; 6: 290-292.

6. Pretorius AM, Birtles RJ. Rickettsia mongolotimonae infection in South Africa. Emerg Infect Dis 2004; 10:125–6.

7. Fournier PE, Gouriet F, Brouqui P, Lucht F, Raoult D. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by Rickettsia sibirica mongolotimonae: Seven new cases and review of the literature. Clin Infect Dis 2005; 40:1435–44.

8. Psaroulaki A, Germanakis A, Gikas A, Scoulica E, Tselentis Y. Simultaneous detection of Rickettsia mongolotimonae in a patient and a tick in Greece. J Clin Microbiol 2005; 43:3558–9.

9. De Sousa R, Barata C, Vitorino L, et al. Rickettsia sibirica isolation from a patient and detection in ticks, Portugal. Emerg Infect Dis 2006; 12:1103–8.

10. De Sousa R, Duque L, Anes M, et al. Lymphangitis in a Portuguese patient infected with Rickettsia sibirica [letter]. Emerg Infect Dis 2008; 14(3): 529–531.

11. Aguirrebenkoa K, Portillo A, Santibánez S, Marín JJ, Montejo M, Oteo JA. Human Rickettsia sibirica mongolitimonae infection, Spain [letter]. Emerg Infect Dis 2008; 14(3): 528–529.

12. Caron J, Rolain JM, Mura F, Guillot B, Raoult D, Bessis D. Rickettsia sibirica subsp. mongolitimonae infection and retinal vasculitis. Emerg Infect Dis 2008; 14:683–4.

13. Scolovschi C, Barbarot S, Lebebvre M, Parola P, Raoult D. Rickettsia sibirica mongolitimonae in traveler from Egypt [letter]. Emerg Infect Dis 2010; 16(9):1495-6.

14. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick borne rickettsiosis around the world: emerging diseases challenging old concepts. Clin Microbiol Rev 2005; 18:719–56.

15. Yu X, Jin Y, Fan M, et al. Genotypic and antigenic identification of two new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China. J Clin Microbiol 1993; 31:83–8.

16. Parola P, Inokuma H, Camicas JL, et al. Detection and identification of spotted fever group Rickettsiae and Ehrlichiae in African ticks. Emerg Infect Dis 2001;7:1014–7.

17. Toledo A, Olmeda S, Escudero R, et al. Tick-borne zoonotic bacteria in ticks collected from central Spain. Am J Trop Med Hyg 2009; 81:67-74.