CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Febre Escaronodular com necrose cutânea – a propósito de um caso clínico

Mediterranean spotted fever with cutaneous necrosis – clinical case

/ **Susana Lemos Cabral**[1] / **Nuno Devesa**[2] / **Saraiva da Cunha**[3] / **A. Meliço-Silvestre**[4] / **Jorge Pimentel**[5]

[1] Interna do Internato Complementar de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[2] Assistente hospitalar de Medicina Intensiva dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[3] Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[4] Director do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[5] Director do Serviço de Medicina Intensiva dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Contactos do autor:
Serviço de Doenças Infecciosas,
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 – 075 Coimbra Portugal
Telefone: +351 239 400 400
e-mail: Susana Lemos Cabral – zannaclic@gmail.com

/ **Resumo**

A febre escaronodular (FEN) é uma zoonose com uma incidência elevada em Portugal. É causada por bactérias do complexo *Rickettsia conorii*, sendo a sua transmissão ao homem acidental e da responsabilidade do artrópode *Rhipicephalus sanguineus*. A maior prevalência na época estival tem relação com o ciclo de vida do artrópode. O diagnóstico inicial é clínico, devendo o tratamento antibiótico ser iniciado o mais precocemente possível, de modo a evitar o alongamento do período sintomático e a evolução para formas graves, que ocorrem sobretudo em doentes idosos e com patologias associadas.

Palavras-chave: febre escaronodular, *Rickettsiae*, necrose tecidular

/ **Abstract**

Mediterranean spotted fever (MSF) is a rickettsiosis with a high incidence in Portugal. It's caused by microorganisms of the Rickettsia conorii *complex and is accidentally transmitted to man by* Rhipicephalus sanguineus *arthropod. The life cycle of this microorganism is responsible for the summer month's prevalence of this disease. Initial diagnosis is made by clinical and epidemiological features and antibiotic treatment should be promptly started to avoid serious complications wich are more common in older patients and with other underlying pathologic conditions.*

Key-words: *Mediterranean spotted fever,* Rickettsiae, *tissular necrosis*

/ Introdução

A febre escaronodular (FEN), também conhecida como febre botonosa, febre mediterrânica e, comummente designada de febre da carraça, é uma doença infecciosa incluída no grupo das rickettsioses humanas.

As primeiras descrições desta zoonose surgiram em 1910 por Connor e Bruch. Na década de 30, Ricardo Jorge "baptizou" esta entidade de febre escaronodular e contribuiu, através dos seus trabalhos, para a sua divulgação em Portugal[1-3].

A FEN é uma zoonose que atinge sobretudo os países da bacia mediterrânica e sul da Europa, sendo uma doença endémica em Portugal. É provocada pela *Rickettsia conorii*, uma bactéria Gram negativa, intracelular obrigatória, com uma forma cocobacilar que se multiplica por divisão binária[4].

Esta bactéria da família *Rickettsiaceae* compreende várias estirpes entre as quais a *R. conorii Malish* (ou *R. conorii sensu strictu*) e a *R. conorii Israeli tick typhus* que são responsáveis pela FEN em Portugal[1-3].

A transmissão desta bactéria ao homem é acidental e faz-se através do artrópode *Rhipicephalus sanguineus* (carraça do cão)[2].

A FEN predomina nas zonas rurais e ocorre sobretudo nos meses mais quentes, reproduzindo o ciclo de vida do vector. Em Portugal, devido às condições climáticas propícias em algumas zonas do país (como, por exemplo, o Alentejo), o vector mantém-se activo durante todo o ano, podendo transmitir a bactéria mesmo fora da época estival[1,2,5].

A tríade clássica de manifestações em que se baseia o diagnóstico clínico é composta por febre, exantema e escara de inoculação ("tache noire"), resultante da picada da carraça. Esta é geralmente indolor, não pruriginosa, pode ser múltipla e nem sempre está presente, devendo ser procurada atentamente nas zonas cobertas, como sejam o espaço retroauricular, couro cabeludo, axilas, região inguinal, púbica e região poplítea [4,6]. O exantema surge habitualmente cerca de 3 a 5 dias depois do início da febre. Começa nos membros inferiores e generaliza-se rapidamente para o tronco e membros superiores, atingindo caracteristicamente as palmas das mãos e as plantas dos pés e, por vezes, a face e o couro cabeludo. [3,4] Não-pruriginoso. Pode ser maculo-papular ou maculo-papulo--nodular apresentando inicialmente uma coloração rósea que pode evoluir para purpúrica ou petequial devido a fenómenos de vasculite[3].

A técnica de confirmação laboratorial mais utilizada actualmente é a Imunofluorescência indirecta (IFI) que doseia os títulos dos anticorpos anti--rickettsia nos soros dos doentes [7]. Esta técnica não permite distinguir as diferentes estirpes. Recomenda-se a realização de 2 determinações com um intervalo de 2 a 4 semanas. A IgM positiva a partir do 7º dia de exantema mas, muitas vezes, permanece negativa durante as duas primeiras semanas[8].

Habitualmente a FEN tem um bom prognóstico, sendo considerada uma doença benigna, mas pode assumir formas graves e mesmo fatais com vasculite generalizada, necrose tecidular, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e respiratória, choque e encefalopatia[2], o que ocorre predominantemente em doentes com factores de risco como, por exemplo, idade avançada, diabéticos, alcoólicos, insuficientes cardíacos e doentes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase[9].

O tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível, de modo a encurtar a sintomatologia acompanhante desta patologia e a prevenir o desenvolvimento de complicações graves[4]. Os requisitos para a selecção do fármaco eficaz no tratamento desta rickettsiose passam por atingir boas concentrações intracelulares. A doxiciclina (tetraciclina) é considerada o tratamento de eleição, reservando-se o uso de cloranfenicol para os casos em que as tetraciclinas estejam contra-indicadas devido à sua potencial toxicidade medular[10]. Nos casos de contra-indicação para o uso de tetraciclinas e do cloranfenicol, as alternativas são as fluoroquinolonas e alguns macrólidos, nomeadamente, a claritromicina[1-3,5,9,10,12,13].

A evolução clínica de um doente de 81 anos com o diagnóstico definitivo de febre escaronodular, sem outros factores de risco conhecidos, em que houve, inclusive, necessidade de internamento em Cuidados Intensivos, leva-nos a apresentar este caso.

Descrevemos, em seguida, o caso clínico de um doente internado pelo Serviço de Urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), a 7 de Outubro de 2007, com a hipótese diagnóstica de Febre Escaronodular.

/ Caso Clínico

Doente, sexo masculino, 81 anos, residente no concelho de Oliveira do Hospital, que é enviado ao Serviço de Urgência, no início de Outubro, com quadro de febre (40ºC), episódio de desorientação e lesão inflamatória na face anterior da perna direita com evolução de três dias. Medicado desde então com flucloxacilina.

Tratava-se de um doente com antecedentes de hipertensão arterial, dislipidémia e hiperplasia benigna da próstata medicado com diltiazem 300 mg 1cp/ id, valsartan + hidroclorotiazida 1cp/dia, atorvastatina 10 mg em dias alternados e tansulosina 0,4 mg 1 cp/dia. Colecistectomizado há 15 anos.

No exame físico apresentava-se febril (39,2ºC), consciente, orientado, com uma ligeira sufusão conjuntival bilateral. Normotenso e eupneico. À auscultação pulmonar detectaram-se fervores bibasais e referia dor ligeira à palpação do hipocôndrio direito sem que apresentasse defesa. A observação revelou, na região nadegueira e nas palmas das mãos, um exantema macular que não desvanecia à digitopressão. Na face anterior da perna direita, apresentava lesão inflamatória com edema. Não apresentava alterações no exame neurológico sumário.



Fig. 1 – Necrose das extremidades distais dos três últimos dedos da mão direita.

Os exames laboratoriais revelaram alterações das provas de função renal (creatinina – 1,8 mg/dL, azoto ureico – 42 mg/dL), da função hepática (Aspartato--aminotransferase – 324 U/L, Alanina--aminotransferase – 200 U/L, Gama--glutamil-transpeptidase – 258 U/L, Bilirrubina total – 2,3 mg/dL, Bilirrubina directa – 1,4 mg/dL), da Fosfatase alcalina (344 U/L), da Lactato desidrogenase (823 U/L), hipoxémia (pO2 – 55,9 mmHg, pCO2 – 31 mmHg, HCO3- - 23,3 mEq/L, pH – 7,49), trombocitopenia (73 G/L) e Proteína C reactiva elevada (35,73 mg/dL). Não foi efectuado o doseamento da glicose-6-fosfato desidrogenase.

A radiografia torácica mostrou um infiltrado intersticial bilateral discreto e a ecografia abdominal visualizou "imagens compatíveis com aerobilia; não foi visualizada vesícula biliar".

Foi internado no Serviço de Doenças Infecciosas, tendo sido colocadas as hipóteses diagnósticas de febre escaronodular, leptospirose, celulite e colangite.

Iniciou terapêutica com Doxiciclina 100 mg 12/12h e Imipenem + Cilastatina 500 mg 6/6h e medidas de suporte.

Ao final do 2º dia de internamento, iniciou episódios de convulsões tónico-clónicas generalizadas tendo sido suspenso o Imipenem. Na TAC-CE "não se detectaram lesões endocranianas expansivas nem lesões vasculares; o sistema ventricular e os sulcos cerebrais tinham dimensões adequadas ao grupo etário". O EEG revelou "actividade epileptogénica intercrítica". Iniciou terapêutica com fenobarbital 200 mg/dia e clonazepam em SOS.

No dia seguinte, o quadro evoluiu para choque séptico, apresentando-se o doente não colaborante, com extremidades frias e sinais de hipoperfusão periférica. A tensão arterial era de 70/33 mmHg e a frequência cardíaca de 110 bpm. Foi efectuada punção lombar que deu saída a liquor límpido e normotenso. O exame citoquímico do LCR mostrou leucócitos 4,0/mm3 com um predomínio de polimorfonucleares e proteinorráquia aumentada (108 mg/dL); ADA (LCR) – 11,2 U/L; o exame directo após coloração Gram e as culturas foram negativos. Iniciou antibioterapia empírica com ceftriaxona 2g 12/12h, ampicilina 2g 6/6h, metronidazol 1g 12/12h e aciclovir 500 mg 12/12g e suporte inotrópico com dopamina por cateter venoso central. Foi mantida a doxiciclina 100 mg, via endovenosa, de 12/12h. Por agravamento do quadro clínico, com insuficiência respiratória aguda, o doente foi entubado, ventilado e transferido para o Serviço de Medicina Intensiva (SMI).

No SMI foi mantida antibioterapia com doxiciclina e ceftriaxona. Procedeu-se ao suporte ventilatório, inotrópico e adrenérgico. Apesar da anticoagulação instituída e da melhoria clínica e analítica, verificou-se um agravamento dos sinais de isquémia que apresentava nas extremidades distais dos três últimos dedos da mão direita, com necrose (Fig.1). Por parte da Cirurgia Vascular, foram dadas indicações para que fossem administrados cuidados de desinfecção e vigilância, tendo sido referenciado para Consulta de Cirurgia Vascular, para eventual cirurgia mutiladora. Ao 10º dia de internamento no SMI foi colocado em ventilação espontânea com FiO2 de 32% e ao 13º dia foi extubado. Teve alta ao 14º dia do SMI para o Serviço de Doenças Infecciosas.

A serologia para Rickettsia colhida no início do internamento foi negativa, tendo a segunda amostra revelado um título de anticorpos (IgG) Anti-Rickettsia conorii > 1/320. O isolamento de *Rickettsia conorii* no sangue foi positivo.

/ Discussão

Foi colocada a hipótese diagnóstica de febre escaronodular (FEN) devido à presença de um quadro clínico composto por febre elevada, exantema com atingimento das palmas das mãos e lesão dermatológica compatível com escara de

inoculação num homem rural. Contudo, a rápida deterioração neurológica e a falência multiorgânica com sinais de hipoperfusão periférica, pouco habituais na FEN, levou-nos a considerar a hipótese de infecção do S.N.C., nomeadamente cerebrite ou encefalite, pelo que iniciámos, após a realização de punção lombar, antibioterapia empírica com ceftriaxona, ampicilina, metronidazol e aciclovir de modo a fazer a cobertura dos agentes etiológicos mais comuns nestas patologias. Houve também necessidade, nesta altura, de se introduzir dopamina em perfusão contínua. O doente foi transferido para o Serviço de Medicina Intensiva, tendo-se verificado agravamento dos sinais de hipoperfusão nas extremidades distais dos últimos três dedos da mão direita que culminou com necrose cutânea da área descrita.

O mecanismo patogénico que caracteriza a FEN é um processo de vasculite generalizada que resulta da proliferação das rickettsias no endotélio de pequenas artérias, veias e capilares. Os vasos danificados permitem, assim, um aumento da permeabilidade vascular surgindo hemorragias petequiais, formação de microtrombos, acumulação de mononucleares que culminam, por vezes, em obstruções vasculares e microenfartes[9].

As lesões vasculíticas podem afectar vários órgãos: pele, pulmão, fígado, rim, miocárdio, músculo, meninges e encéfalo[9]. Estas lesões ocorrem predominantemente em grupos de risco, isto é, diabéticos, idosos, alcoólicos e insuficientes cardíacos[10].

No caso descrito estamos perante um doente idoso, sem outras patologias consideradas de risco no prognóstico de febre escaronodular. No entanto, quando este doente é trazido ao Serviço de Urgência, apresentava já um quadro de febre arrastada há 3 dias com um episódio de desorientação. O facto de apresentar um exantema limitado à região nadegueira e palmas das mãos parece ter contribuído para o atraso no diagnóstico e instituição tardia de antibioterapia adequada.

Apesar do bom prognóstico a que a FEN está geralmente associada, neste doente verificou-se a evolução para choque séptico com necrose cutânea. Os sinais de isquémia, mais marcados nas extremidades da mão direita, eram já aparentes antes da instituição de terapêutica dopaminérgica tendo havido delimitação da zona isquémica posteriormente.

/ Conclusão

A febre escaronodular é uma zoonose que tem, geralmente, uma evolução benigna. Pode, no entanto, assumir formas graves, complicadas e até mesmo fatais o que ocorre predominantemente em doentes com idades avançadas e em doentes com patologias associadas como sejam a diabetes, a insuficiência hepática, a insuficiência cardíaca e a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

O diagnóstico baseia-se, essencialmente, em critérios clínicos e epidemiológicos e a terapêutica deve ser iniciada precocemente, devendo ser mantidos em vigilância hospitalar os doentes dos grupos de risco, sintomáticos e com alterações analíticas, nomeadamente dos marcadores de infecção, das provas de função renal e da hepática.

Neste grupo de doentes, que apresentam factores de risco predisponentes de uma evolução complicada da febre escaro-nodular, que necessitam de vigilância hospitalar, que apresentam agravamento da situação clínica, apesar de instituída antibioterapia adequada e cujos critérios clínicos, e especialmente epidemiológicos, não são muitas vezes suficientemente claros para chegarmos a um diagnóstico, deve ser feita a determinação dos títulos de anticorpos *Anti-Rickettsia conorii* por Imunofluorescência Indirecta.

/ Bibliografia

1- Sousa R, Nóbrega S N, Bacellar F, Torgal J: "Sobre a realidade da febre escaro-nodular em Portugal." *Acta Med Port* 2003; 16: 429-36.

2- Oliveira J, Corte Real R,: "Rickettsioses em Portugal". *Acta Med Port* 1999; 12:313-21.

3- Poças J, Bacelar F, Filipe A: "Clínica e diagnóstico laboratorial de febre escaro-nodular". *Med Interna 2002;* 9: 52-6.

4- Edwards MS, Feigin RD: "Mediterranean spotted fever". In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases,* Chap.195: *Rickettsial Diseases, 5th ed,* Philadelphia: Churchill Livingstone. 2004; 2503-5.

5- Sousa R, Nóbrega S N, Dória S Bacellar F, Torgal J: "Mediterranean spotted fever in Portugal: Risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients". *Ann N Y Acad Sci* 2003; 990:285-94.

6- Zaragozano J: Rickettsiosis transmitidas por carrapatas. *Medicina Integral* 2002;39: 18-24.

7- Walker DH;Bouyer DH: Rickettsia. In: *Manual of Clinical Microbiology. 8th ed,* Washington DC: *ASM Press* 2003; 1005-14.

8- Marques L, Mesquita S, Tavares E, Guedes M: "Febre Escaro-Nodular – Consensos em Infecciologia Pediátrica". *Acta Pediatr Port* 2005; Vol. 36; Nº 5: 257-263.

9- Mandell, "Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infeccious Diseases", Chapter 175, Fifth edition, Philadelphia: Churchill Livingstone 2000 Edição electrónica (CD-Rom).

10- Meliço Silvestre A. e Saraiva da Cunha JG, "Doenças Infecciosas – O desafio da clínica", *Temas de Infecciologia*, Coimbra: MinervaCoimbra 2003; 23-24.

11- Kim JH, Durack DT. Rickettsiae. En: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, editores. *Infections on the central nervous system.* 2ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997 p.403-413.

12- Alioua Z, Bourazza A, Lamsyah H, Erragragui Y, Boudi O, Karouach K, et al., "Manifestations neurologiques de la fievre botonneuse méditerranénne: à propôs de quatre observations." *La Revue de Médecine Interne* 2003; 24: 824-829.

13- Bentov Y, Sheiner E, Kenigsberg S, Mazor M. "Mediterranean spotted fever during pregnancy: case presentation and literature review". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107 (2):214-216.