



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

Febre Escaro-Nodular por *Rickettsia conorii subsp. israelensis*: A propósito de um caso clínico

Ana Rita Lopes Ruivo

Orientador:

Professora Doutora Emília de Jesus da Encarnação
Valadas

Co-Orientador:

Doutor Ricardo Jorge Inácio Resina Baptista

Junho'2021

Resumo

As rickettsioses são zoonoses causadas por bactérias pertencentes ao género *Rickettsia*, e transmitidas por artrópodes infetados. São cocobacilos gram-negativo intracelulares obrigatórios, dividindo-se em dois grupos, o Grupo das Febres Exantemáticas e o Grupo do Tifo. A FEN, pertencente ao grupo das Febres Exantemáticas, é a zoonose mais prevalente na Europa, principalmente, nas áreas rurais. O seu agente etiológico é *Rickettsia conorii*, tendo-se identificado em Portugal, *Rickettsia conorii subsp. conorii* e *Rickettsia conorii subsp. israelensis*.

A doença causada por esta infeção, na maior parte das vezes benigna, apresenta-se geralmente com um quadro inespecífico de febre, cefaleias, mialgias, náuseas e vómitos, surgindo um exantema maculo-papular com atingimento palmo-plantar, geralmente 3 a 5 dias depois do início dos sintomas. A presença de escara é característica, mas não é patognomónica nem obrigatória para o diagnóstico. Nos casos mais graves, pode associar-se a choque séptico, falência multiorgânica e morte. O seu diagnóstico é essencialmente clínico, confirmando-se com serologia e, para diagnóstico definitivo da subespécie, isolamento do agente por cultura ou deteção do DNA por técnica de *Polimerase Chain Reaction (PCR)*. O início precoce de doxiciclina é essencial para o prognóstico do doente.

Rickettsia conorii subsp. israelensis é considerada a subespécie mais virulenta, associada a uma doença mais grave, com maior número de internamentos em unidades de medicina intensiva e uma taxa de mortalidade mais elevada. A discussão de um caso clínico de FEN causada por *Rickettsia conorii subsp. israelensis* tem o intuito de reportar uma apresentação rara desta infeção, a *purpura fulminans*, assim como uma sequela, não descrita anteriormente na literatura, de neuropatia periférica sensitivo-motora. Por fim, realçar a importância da elevada suspeição clínica e início precoce da terapêutica antibiótica, principalmente tendo em conta a frequente ausência de *tache noir* e/ou exantema na apresentação inicial da infeção por *Rickettsia conorii subsp. israelensis*.

Palavras-chave: Rickettsioses; Febre Escaro-Nodular; *Rickettsia conorii subsp. israelensis*

Abstract

Rickettsiosis are zoonoses caused by bacteria belonging to the genus *Rickettsia*, transmitted by infected arthropods. *Rickettsia* is an obligately intracellular gram-negative coccobacillus, divided into the Spotted Fever group and the Typhus group. The Mediterranean Spotted Fever (MSF), belonging to the Spotted Fever group, is the most prevalent in Europe, mainly in rural areas. Its etiological agent is *Rickettsia conorii* and in Portugal has *Rickettsia conorii subsp. conorii* and *Rickettsia conorii subsp. israelensis*.

This infection, mostly benign, presents with an initial nonspecific fever associated with headache, myalgia, nausea, and vomiting, appearing a maculopapular rash with palmoplantar affection, 3 to 5 days later. The presence of eschar is characteristic, but not pathognomonic or obligatory for diagnosis. In the most severe cases, it can be associated with septic shock, multiorgan failure, and death. Its diagnosis is essentially clinical, confirmed with serology, and for definitive diagnosis of the subspecies, isolation of the agent by culture or detection of DNA by *PCR*. The early onset of doxycycline is essential for the patient's outcome.

Rickettsia conorii subsp. israelensis is the most virulent subspecies, associated with a more serious disease, with a higher number of hospitalizations in intensive care and a higher mortality rate. The discussion of the clinical case of MSF caused by *Rickettsia conorii subsp. israelensis* has the purpose of reporting a rare presentation of this infection, the *purpura fulminans*, as well as an outcome of peripheral sensory-motor neuropathy, not previously described in literature. Finally, emphasize the importance of high clinical suspicion and early onset of therapy, especially considering the frequent absence of *tache noir* or rash in the initial presentation of infection by *Rickettsia conorii subsp. israelensis*.

Key Words: Rickettsiosis; Mediterranean Spotted Fever; *Rickettsia conorii subsp. israelensis*.

“O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.”

ÍNDICE

A. Abreviaturas.....	5
B. Objetivos.....	6
C. Introdução.....	7
1. Rickettsioses	7
1.1. Definição e Classificação Taxonómica.....	7
1.2. Transmissão e Patogénese	7
1.3. Divisão de grupos	8
2. Febre Escaro-Nodular	8
2.1. Etiologia, Epidemiologia e Fatores de Risco.....	8
2.2. Manifestações Clínicas	9
2.3. Diagnóstico.....	11
2.4. Tratamento.....	12
3. Israeli Spotted Fever – <i>Rickettsia conorii</i> <i>subsp. israelensis</i>	13
D. Caso Clínico	16
E. Discussão	18
F. Conclusão.....	21
F. Agradecimentos	22
G. Bibliografia	23

A. Abreviaturas

CID - Coagulação Intravascular Disseminada

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FA – Fosfatase Alcalina

FEN – Febre Escaro-Nodular

IFA – Imunofluorescência

ISF - Israeli Spotted Fever

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

PAM – Pressão Arterial Média

PCR - Reação em cadeia da polimerase / polimerase chain reaction

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

SU – Serviço de Urgência

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

B. Objetivos

Este Trabalho Final de Mestrado tem como objetivos:

- Realizar uma breve descrição das rickettsioses.
- Abordar a Febre Escaro-Nodular (FEN), rickettsiose endémica em Portugal, especificando as características descritas na sub-espécie *Rickettsia conorii subsp israelensis*.
- Apresentar um caso clínico de um doente, natural e residente em área urbana de Lisboa, internado no Serviço de Medicina Intensiva e, posteriormente, no Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Santa Maria, diagnosticado com FEN por *Rickettsia conorii subsp israelensis*, em 2018.
- Discutir e enquadrar os aspetos de apresentação clínica e sequelas resultantes da infeção no doente apresentado, assim como confrontação com a informação colhida na revisão bibliográfica realizada.
- Concluir os pontos destaque do caso clínico

C. Introdução

1. Rickettsioses

1.1. Definição e Classificação Taxonómica

Rickettsioses são zoonoses causadas por bactérias pertencentes ao género *Rickettsia*. *Rickettsia* é um cocobacilo gram negativo intracelular obrigatório, de pequenas dimensões e tem uma distribuição mundial, com exceção da Antártida. As infeções por *Rickettsia* continuam a emergir e reemergir na população, sendo uma importante causa de síndrome febril. (Abdad et al., 2018; Fang et al., 2017; Fournier & Raoult, 2009; Hyochol Ahn, et al, 2017)

Quanto à classificação taxonómica, pertencem ao Reino *Bactéria*, Filo *Proteobacteria*, Classe *α -proteobacteria*, Ordem *Rickettsiales*, Família *Rickettsiaceae*. Esta família inclui dois géneros, *Rickettsia* e *Orientia*, sendo o primeiro o único género desta família identificado na Europa. O género *Rickettsia* engloba, atualmente, 27 espécies registadas, com evidência de infeção nos humanos por 17 destas. (De Vito et al., 2020; Fang et al., 2017; Portillo et al., 2015)

1.2. Transmissão e Patogénese

Rickettsioses são transmitidas por artrópodes infetados (piolhos, pulgas, carraças, ácaros) através da sua picada, ou pela inoculação das fezes da pulga/piolho no local da picada ou nas mucosas, permitindo a inoculação do agente no hospedeiro. (Hyochol Ahn, et al, 2017; Portillo et al., 2015)

Aquando da inoculação, as células dendríticas fagocitam o agente, surgindo uma infeção dos vasos locais com presença da escara e/ou do exantema. Posteriormente, são transportadas pela linfa através dos vasos linfáticos, atingindo os nódulos linfáticos, onde se replicam. Sucede-se a disseminação hematogénea, com infeção das células endoteliais dos vasos pela elevada afinidade de *Rickettsia* para os seus recetores. Esta infeção leva a um aumento da permeabilidade vascular, inflamação e produção de citocinas pro-inflamatórias. Inicialmente, ocorre afeção dos pequenos e médios vasos,

podendo evoluir para vasculite severa com atingimento dos órgãos vitais e falência multiorgânica. (Abdad et al., 2018; Bechelli et al., 2015; Fang et al., 2017)

1.3. Divisão de grupos

Dentro do género *Rickettsia*, a classificação de grupos mais usada a nível mundial é a divisão em Grupo das Febres Exantemáticas e Grupo do Tifo, de acordo com as características genéticas, fenotípicas e antigénicas das espécies. (Portillo et al., 2017)

Na literatura, há outras classificações descritas, como a divisão de acordo com os vetores (Portillo et al., 2015) ou, incluindo os grupos descritos no parágrafo anterior, dividir em 4 grupos, adicionando o *Basal Ancestral Group* (espécies não patogénicas para o ser humano) e o Grupo Transicional. (Hyochol Ahn, et al, 2017)

O Grupo do Tifo inclui as espécies *Rickettsia prowazekii* e *Rickettsia typhi*, agentes etiológicos do Tifo Epidémico e do Tifo Endémico, respetivamente. O Tifo Epidémico não está presente na Europa, apenas em casos importados. Contrariamente, o Tifo Endémico é comum nos países mediterrânicos, principalmente Espanha, Croácia, Grécia, Chipre e, esporadicamente, importado para outros países europeus. (Fang et al., 2017; Portillo et al., 2015)

O Grupo das Febres Exantemáticas engloba várias espécies de *Rickettsia*, associando-se a um maior número de infeções na Europa. Em Portugal, a mais prevalente deste grupo é a *Rickettsia conorii*. Outra espécie importante deste grupo, *Rickettsia rickettsi* é o agente etiológico da Febre das Montanhas Rochosas, prevalente no continente Americano, considerada a rickettsiose mais severa. (Fang et al., 2017; Portillo et al., 2015)

2. Febre Escaro-Nodular

2.1. Etiologia, Epidemiologia e Fatores de Risco

A FEN, descrita pela primeira vez em 1910, é a febre exantemática mais prevalente na Europa. Em Portugal, reconhecida pela primeira vez como FEN por Ricardo Jorge, em 1930. Considerada endémica nos países mediterrânicos do sul da Europa,

sendo Portugal dos países onde esta é mais diagnosticada (8.4/10⁵ habitantes entre 1989 e 2005). (De Sousa et al., 2003; Oteo & Portillo, 2012; Parola et al., 2013; Sousa et al., 2008)

O agente etiológico da FEN é *Rickettsia conorii*. Até determinado período, pensava-se que *Rickettsia conorii subsp. conorii* era o único agente causador de doença. Posteriormente, outras subespécies foram identificadas, associando-se a espetros de apresentação clínica e gravidade bastante variáveis. (Colomba et al., 2017)

Em Portugal, existem duas das quatro subespécies causadoras da FEN: *Rickettsia conorii subsp. conorii* e *Rickettsia conorii subsp. israelensis*, semelhantes geneticamente. (Cohen et al., 2018; Sousa et al., 2008) Alguns autores, definem *R. conorii subsp. conorii* como agente etiológico da FEN e *R. conorii subsp. israelensis* como um tipo de febre paralela à FEN. (Boillat et al., 2008)

O vetor envolvido é a carraça do cão, *Rhipicephalus sanguineus*, sendo também um dos reservatórios principais. A prevalência desta infeção é sazonal, nomeadamente, verão / meses quentes. Em Portugal, é mais prevalente nas áreas rurais das regiões do interior do que nas áreas urbanas das regiões costeiras, e há um predomínio de casos em crianças < 9 anos de idade e adultos > 60 anos de idade. (Parola et al., 2013; Portillo et al., 2015; Zeller, 2013)

Os fatores de risco identificados para as formas severas da FEN são: idade (≥50 anos), imunodeficiência ou imunossupressão, diabetes, alcoolismo, deficiência G6PD, atraso na terapêutica ou administração da terapêutica inadequada. (Abdeljelil et al., 2019; De Vito et al., 2020; Weinberger et al., 2008)

2.2. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas ocorrem após um período de incubação de, em média, 6 dias, podendo variar entre os 4 e os 21 dias. (Oteo & Portillo, 2012; Parola et al., 2013)

A FEN manifesta-se por um quadro febril inespecífico, ainda que, comumente, seja descrita uma tríade composta por febre, exantema e presença de escara típica (*tache noir*), não sendo, no entanto, patognomónica. (Sousa et al., 2008) É comum a

febre acompanhar-se de cefaleias, mialgias, artralgias, astenia, náuseas, vômitos e diarreia. Cerca de 3 a 5 dias após o início da febre, surge um exantema maculo-papular e/ou petequeal com atingimento palmo-plantar. Podem ainda apresentar adenomegálicas, sobretudo nas regiões adjacentes aos locais de inoculação (Oteo & Portillo, 2012; Sousa et al., 2008)

Ainda assim, Sousa et al., reportam que a associação de febre e exantema é menos prevalente nos casos mais severos e fatais, enquanto os sintomas gastrointestinais são mais prevalentes nestes casos. Não há um mecanismo claro descrito para esta prevalência, colocando-se como hipótese a afeção gastrointestinal pela ocorrência de fenómenos de vasculite local e/ou por envolvimento neurológico primário das vias neurológicas relacionadas com motilidade intestinal. (Sousa et al., 2008)

Na maioria dos casos, a FEN apresenta-se como uma doença benigna, continuando, no entanto, a ser uma das rickettsioses com mais formas de apresentação graves reportadas (5-10%). (De Vito et al., 2020) Os casos severos de FEN resultam, geralmente, de uma vasculite difusa pela infeção disseminada com afeção de diversos órgãos, podendo culminar em choque séptico e falência multiorgânica. (Abdeljelil et al., 2019)

Outras manifestações e complicações possíveis são: desidratação; taquipneia, pneumonite, síndrome de dificuldade respiratória severo; taquicardia, hipotensão, síndrome coronário agudo, miocardite, fibrilhação auricular; insuficiência renal aguda - oligúrica/anúrica; confusão, delírio, encefalite, meningite, meningoencefalite, surdez neurossensorial, polineuropatia sensitiva e/ou motora; uveíte ou retinite; hepatomegália, insuficiência hepática aguda; pancreatite aguda; síndrome hemafagocítico; artrite. (De Vito et al., 2020; Parola et al., 2013; Sousa et al., 2008)

As alterações laboratoriais séricas mais comuns são: leucocitose/leucopénia, trombocitopénia, prolongamento do aPTT, aumento da PCR, aumento do lactato, aumento das transaminases, hiperbilirrubinémia, aumento da fosfatase alcalina (FA), aumento da γ -GT; hiponatrémia; aumento de retenção azotada. (Abdad et al., 2018; Portillo et al., 2017; Sousa et al., 2008)

Algumas alterações são particularmente preditoras de mau prognóstico e maior mortalidade, nomeadamente hiperbilirrubinemia, lesão renal aguda e ausência de exantema. (Parola et al., 2013)

2.3. Diagnóstico

O diagnóstico da FEN é essencialmente clínico, conjugando os sintomas e sinais apresentados pelo doente com uma associação epidemiológica. Deve-se ter em conta o local de residência, atividade profissional, o contacto com animais, atividades ao ar livre, viagens recentes, assim como a época do ano. (Hyochol Ahn, et al, 2017)

Atualmente, os métodos utilizados no diagnóstico laboratorial da doença são: a serologia em fase aguda e convalescença; o isolamento em cultura celular pela técnica *shell-vial* a partir de sangue total, sendo este o melhor método de diagnóstico definitivo; e a extração de DNA a partir de sangue, soro e/ou biópsias da pele, com deteção do genoma de *rickettsia* por método de *PCR* (reação em cadeia da polimerase / polimerase chain reaction). (Abdad et al., 2018; Portillo et al., 2017)

O método mais comum e acessível nos laboratórios clínicos é a serologia. São necessárias duas amostras de sangue com 2 a 6 semanas de intervalo - fase aguda e fase de convalescença. A avaliação das amostras pode ser realizada por diversas técnicas, sendo atualmente as mais utilizadas, a imunofluorescência (IFA) e Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). A confirmação diagnóstica por estes métodos serológicos obtém-se com observação de seroconversão ou um aumento dos títulos séricos em quatro vezes superior à amostra anterior. Relativamente aos valores de referência: em países endémicos, como Portugal, consideram-se IgG ≥ 128 e IgM ≥ 32 , sendo as serologias comumente usadas indicativas de infeção por *R. conorii*. Em países não endémicos, os valores de referência são IgG ≥ 64 e IgM ≥ 32 .

Contudo, os testes serológicos também apresentam limitações, sobretudo por fornecer um diagnóstico retrospectivo e tardio, dado que os anticorpos raramente são detetáveis nos primeiros 7 dias de doença. Além disso, é importante considerar a extensa reatividade serológica cruzada entre espécies. (Abdad et al., 2018; Portillo et al., 2017)

Os testes para diagnóstico laboratorial mais específicos são aqueles em que se detecta diretamente *Rickettsia* causadora da infecção, nomeadamente, o isolamento do agente por cultura ou os métodos moleculares pela detecção de DNA por *PCR*.

Os métodos moleculares, normalmente, estão apenas disponíveis em centros especializados. Estes destacam-se por fornecerem um diagnóstico mais rápido, sem necessidade de aguardar seroconversão e sem depender das exigências e morosidade dos métodos culturais. Uma das suas limitações, para além da acessibilidade, é a baixa sensibilidade na fase de convalescença. A detecção molecular baseia-se no reconhecimento das sequências dos diferentes genes-alvo, realizada pela técnica de *PCR* - o gene *gltA* (*citrate synthase*) está presente em todas as espécies desta ordem; gene *ompA* (*outer membrane protein*) é específico do Grupo de Febres Exantemáticas; gene *ompB* (*outer membrane protein*) pode ser detetado em todas as espécies da *Rickettsia*; gene *rrs* (16S rRNA) e gene *sca4* (*surface cell antigen*) também devem ser incluídas na pesquisa. (Abdad et al., 2018; Portillo et al., 2017)

Crê-se que as rickettsioses são infeções muitas vezes subdiagnosticadas, o que pode resultar numa maior gravidade dos casos por atraso diagnóstico. É importante realçar a relevância de que, nos países endémicos para estas infeções, assim como em viajantes que regressam dessas áreas, estas sejam incluídas no diagnóstico diferencial, aquando da apresentação de um quadro febril agudo. (Abdad et al., 2018; Weinberger et al., 2008)

2.4. Tratamento

Após a colheita de amostras, perante uma suspeita de FEN, deve iniciar-se, o mais precocemente, antibioterapia empírica. Não devemos aguardar pelo diagnóstico definitivo pois as limitações laboratoriais, tanto em termos temporais como por baixa acessibilidade, levariam a um atraso importante no começo da terapêutica. O início precoce previne a evolução formas de apresentação mais graves, principalmente na presença de espécies mais virulentas, e proporciona uma resposta sintomática mais rápida. (Abdad et al., 2018; Botelho-Nevers et al., 2012)

O antibiótico de primeira linha nas rickettsioses é doxiciclina, pertencente à classe das tetraciclinas, sendo prescrito em mais de 80% das FEN, segundo algumas revisões. A doxiciclina deve ser iniciada com uma dose total de 200mg por dia, em duas tomas diárias. Nos casos severos, deve ser administrada por via endovenosa. Este regime terapêutico é contraindicado em grávidas e em regime de longa-duração ou de repetição nas crianças menores de 8 anos. (Botelho-Nevers et al., 2012) Para as situações descritas anteriormente, assim como para casos de falência da doxiciclina, os antibióticos de segunda linha, recomendados na literatura, são azitromicina, claritromicina e ciprofloxacina. No passado, cloranfenicol era um antibiótico considerado para esta infeção, mas devido aos seus efeitos adversos, menor eficácia e não sendo uma alternativa para as contraindicações descritas, deixou de ser aplicado neste contexto. (Abdeljelil et al., 2019; Botelho-Nevers et al., 2012; De Vito et al., 2020)

A prevenção da FEN, baseia-se em evitar o contacto com os vetores e, em meios propícios à presença destes, utilização de repelentes e de roupas adequadas, ou seja, que cubram a maior extensão possível da pele, como calças, meias compridas e camisolas de manga comprida. Em alguns países, o tratamento dos animais tem mostrado eficácia na prevenção da infeção humana. Ainda não está disponível uma vacina para a FEN. (Hyochoh Ahn, et al, 2017)

3. Israeli Spotted Fever – *Rickettsia conorii subsp. israelensis*

Rickettsia conorii subsp. israelensis é o agente etiológico da Israeli Spotted Fever (ISF). Foi reportada pela primeira vez em 1974, em Israel. Nessa altura, a distribuição desta sub-espécie aparentava ser restrita a este país. Nas últimas décadas, foram identificados casos também em Itália, sobretudo Sardenha e Sicília, em várias regiões de Portugal e, mais recentemente, na Tunísia e na Líbia. Com o surgimento de casos ao longo dos anos em vários países mediterrânicos, alguns autores supõem que a ISF possa apresentar uma distribuição mais abrangente do que aquela que está descrita na literatura, considerando-se portanto ter uma incidência e distribuição subestimadas (Cohen et al., 2018; Colomba et al., 2017; Znazen et al., 2011)

Em Portugal, foi reportado o primeiro caso em 1997, sendo descrito como 49% dos casos com diagnóstico definitivo neste país. (Sousa et al., 2008)

Dentro das sub-espécies da *R. conorii*, esta é considerada a mais virulenta, com uma taxa de mortalidade de 32,3% em doentes hospitalizados, considerando-se uma infecção com pior prognóstico. (Cohen et al., 2018)

A apresentação clínica de FEN causada por *R. conorii subsp. conorii* e *R. conorii subsp. israelensis* é muito variável, mas frequentemente muito semelhantes entre elas, não permitindo a distinção entre as duas apenas com base em aspetos clínicos. Algumas diferenças são destacadas em casos reportados na literatura, como são exemplos uma menor frequência de história de exposição a potenciais vetores (32% na *subsp israelensis* vs 63% na *subsp conorii*), uma menor ocorrência de *tache noir* (38% na *subsp israelensis* vs 60% na *subsp conorii*), uma menor apresentação do exantema típico, não sendo tão acentuada a diferença relatada (91% na *subsp israelensis* vs 96% na *subsp conorii*). Paralelamente, parece haver maior prevalência de sintomas gastrointestinais na ISF, sugerindo que a *R. conorii subsp. israelensis* tem um maior envolvimento do trato gastrointestinal (náuseas, vômitos e diarreia - 63%, 56% e 44% na *subsp israelensis* vs 35%, 30% e 28% na *subsp conorii*, respetivamente). A nível laboratorial, a destacar uma maior prevalência de alterações séricas nas infeções por *R. conorii subsp. israelensis*, com mais 10 a 20% dos casos em relação a *R. conorii subsp. conorii*, sobretudo trombocitopénia, aumento das transaminases, da bilirrubina total, da γ -GT, da FA e de coagulopatia. (Parola et al., 2013; Sousa et al., 2008)

Uma alteração rara desta infecção, reportada em três casos fatais na literatura, é a *purpura fulminans*. Os únicos casos reportados de rickettsioses com esta forma de apresentação, são infeções causadas por *R. rickettsi*, *R. australis*, *R. indica* e por *R. conorii subsp. israelensis*. (Cohen et al., 2018; Weinberger et al., 2008) A *purpura fulminans* é uma síndrome pró-trombótica intravascular aguda, de rápida progressão, associada a coagulação intravascular disseminada (CDI) e falência multiorgânica, geralmente desencadeada por infeções bacterianas. O agente etiológico mais comum é *Neisseria meningitidis*, pelo que é importante incluí-lo no diagnóstico diferencial. Caracteriza-se por surgimento de extensas lesões cutâneas equimóticas, violáceas e

purpúricas, evoluindo para bolhas hemorrágicas e posteriormente necrose. (Dalugama & Gawarammana, 2018; Kasper et al., 2018) Portanto, esta apresentação associada a quadro febris compatíveis com FEN, deve aumentar a suspeita para *R. conorii subsp. israelensis* como agente etiológico. (Cohen et al., 2018)

FEN por *R. conorii subsp. israelensis* mais frequentemente se associa a doença grave, do que por *R. conorii subsp. conorii*, correspondendo a um maior número de admissões em unidades de cuidados intensivos, geralmente por choque cardiocirculatório e falência multiorgânica, com ênfase na lesão renal, hepática e neurológica agudas. Especificando as alterações neurológicas, estão descritas encefalite e meningite associadas a casos de *R. conorii subsp. israelensis*, não havendo evidência clara de afeção do sistema nervoso periférico. Os mecanismos específicos que estão na gênese de diferente gravidade e detalhes clínicos entre estas duas sub-espécies, semelhantes do ponto de vista biológico, estão ainda por determinar. (Cohen et al., 2018; Colomba et al., 2017; Sousa et al., 2008)

Em relação ao diagnóstico e tratamento desta sub-espécie, são semelhantes aos descritos anteriormente relativamente à FEN. Destaca-se assim que, tendo em conta a maior gravidade dos casos de ISF, ainda é mais importante o início precoce de antibiótico, com vista a um melhor prognóstico.

D. Caso Clínico

Homem, 42 anos de idade, leucodérmico, natural e residente em área urbana de Lisboa, enfermeiro. Tinha um cão que residia consigo e que passeava com frequência pelos parques de Lisboa. Era previamente saudável. Fumador de 10 UMA.

O doente foi admitido no Serviço de Urgência (SU) do Hospital de Santa Maria – CHULN, a 31 de outubro de 2018, com história de febre, cefaleia, mialgias e artralguas com 5 dias de evolução. Desde o dia anterior à admissão, desenvolveu um discreto exantema maculo papular e petequial difuso, com distribuição no dorso e membros.

Na admissão apresentava-se confuso, febril, taquicárdico, hipotenso (70/40), taquipneico, oligúrico, com sinais de hipoperfusão cutânea e icterícia das escleróticas. Apresentava conjuntivite não exsudativa bilateral, dor na palpação das massas musculares e observava-se exantema maculopapular e petequial no tronco e membros, com predominância distal.

Na avaliação laboratorial apresentava anemia normocítica e normocrômica, leucocitose com neutrofilia e trombocitopenia grave, assim como elevação de parâmetros de inflamação com PCR 48.7 mg/dL. Apresentava também lesão renal aguda AKIN II (oligúria e aumento de 2-3 vezes a creatinina basal), hiponatremia, lesão hepática (AST/ALT 195/98, bilirrubina total 1.36mg/dL) e sinais de coagulação intravascular disseminada (trombocitopenia, INR 1.9, fibrinogénio 123 mg/dL e D-dímeros > 0.5 ug/mL). Além dos sinais clínicos sugestivos de estado de choque cardiocirculatório, apresentava lactato 34mg/dL e necessidade de suporte vasopressor para manter MAP>65 mmHg. O exame citoquímico de líquor apresentava pleocitose ligeira (21.6 com predomínio PMN), hiperproteiorráquia (117mg/dL) com normoglicorráquia. A radiografia de Tórax e ecografia abdominal não apresentavam alterações.

Assumiu-se choque séptico com disfunção cardiocirculatória, renal, hematológica, hepática e neurológica. Foram colhidos exames culturais e foi iniciado ceftriaxone e doxiciclina intravenosos. Cumpriu ressuscitação volémica com persistência do choque cardiocirculatório, pelo que foi admitido em unidade de cuidados intensivos.

Foram realizadas hemoculturas, urocultura, cultura de LCR, serologias para

Leptospira e VIH, no entanto, todos negativos.

A serologia de Febre Escaro Nodular foi positiva na admissão (IgM >1/64 E IgG 1/64), com seroconversão confirmada às 4 semanas. Em biópsia cutânea de lesão exantemática, que apresentava aspetos histológicos compatíveis com vasculite séptica, foi identificada *Rickettsiae conorii subsp. israelensis* por técnica de *Real Time PCR*. O diagnóstico laboratorial definitivo foi realizado pela equipa coordenada pela Professora Doutora Rita Sousa do Instituto Professor Doutor Ricardo Jorge em Lisboa.

O doente apresentou melhoria clínica com reversão das disfunções orgânicas, suspensão do suporte vasopressor ao 3º dia e cumpriu 8 dias de doxiciclina, tendo sido transferido para a enfermaria de Doenças Infecciosas ao 5º dia de antibioterapia. A partir do segundo dia de internamento, apresentou evolução das lesões cutâneas, com transformação hemorrágica e bolhosa purpúrica. Teve, no entanto, recuperação lenta até ao seu estado cognitivo habitual, mantendo confusão e delírio até ao 10º dia de internamento. A partir do 15º dia após o início do quadro, iniciou queixa de hiperestesia na face anterior das pernas e ambos os pés, compatível com neuropatia periférica sensitivo-motora, realizando-se estudo por RMN e electromiograma, ambos normais. Apresentou melhoria das queixas sob suplementação vitamínica do complex B e controlo de dor neuropática com pregabalina, no entanto a queixa persistia no seguimento aos 3 meses.

E. Discussão

A FEN tem como agente etiológico a *Rickettsia conorii* e é endémica nos países mediterrânicos, sobretudo do sul da Europa, sendo Portugal um dos países onde é mais diagnosticada. Das 4 sub-espécies de *R. conorii*, duas foram identificadas em Portugal: a *R. conorii subsp. conorii* e a *R. conorii subsp. israelensis*.

R. conorii subsp. israelensis causadora da ISF, é considerada a sub-espécie mais virulenta e provoca, de um modo geral, casos mais severos e fatais do que as infeções por *R. conorii subsp. conorii*.

Neste TFM, reporta-se um caso de ISF em Lisboa, Portugal, num adulto jovem saudável, fumador e residente em área urbana. Habitava no seu apartamento em Lisboa e tinha um cão doméstico com o qual passeava frequentemente nos parques da cidade.

A apresentação clínica inaugural do caso é típica de ISF, tal como descrito nas várias revisões, apresentando-se com febre, cefaleias, mialgias e artralgias, associado ao surgimento de um exantema maculopapular, com atingimento palmo-plantar, ao 5º dia de sintomatologia. De realçar também, neste doente, a ausência de *tache noir*, em concordância com a baixa frequência reportada na literatura.

Trata-se de um caso de infeção de elevada gravidade à admissão hospitalar, cumprindo critérios de choque séptico (lactato > 2mg/dL e hipotensão com necessidade de suporte vasopressor para manter PAM \geq 65), rapidamente identificado dada a presença de febre e de três critérios do qSOFA (FR \geq 22cpm; PAS \leq 100 mmHg e GSC < 15). (Singer et al., 2016) Apresentava também sinais de hipoperfusão de órgãos nobres, tais como: lesão renal, com presença de oligúria e elevação da retenção azotada; lesão hepática, com presença de icterícia, parâmetros indicativos de citocolestase hepática, trombocitopénia e coagulopatia. O doente apresentava ainda alteração do estado cognitivo, com confusão e delírio, sendo sugestivo de envolvimento neurológico associado à ISF. Importante realçar que, algumas alterações laboratoriais, como a citocolestase hepática ou a elevação da retenção azotada, não são exclusivas das formas graves da doença, estando estas frequentemente presentes nos casos de menor gravidade.

Durante a progressão clínica do doente, constatou-se uma evolução das lesões dermatológicas com transformação hemorrágica e bolhosa purpúrica. Tal como exposto nas especificidades da ISF, este quadro mostra semelhanças com uma apresentação raramente reportada, a *purpura fulminans*. Esta apresentação associa-se, geralmente, à coagulação intravascular disseminada, o que se verificou no caso descrito (trombocitopenia, aumento de INR e aPTT, hipofibrinogenemia e aumento dos D-dímeros). (Kasper et al., 2018)

Considera-se esta apresentação clínica particularmente interessante, sobretudo face a uma gravidade e evolução distintas dos três casos anteriormente reportados. Este é, de acordo com a pesquisa realizada, o primeiro caso reportado de ISF com esta manifestação que não evoluiu para morte.

A presença do exantema associado à febre, assume uma importância fulcral para ponderar, primariamente, a FEN como uma hipótese diagnóstica e atuar de acordo com a suspeita. Tal como referido anteriormente, um preditor de prognóstico fatal é a ausência deste mesmo exantema, e num caso de gravidade como o apresentado, a intervenção empírica precoce é essencial. Coloca-se inclusive a hipótese de que a ISF se associe a maior mortalidade por, frequentemente, ocorrer atraso diagnóstico e, conseqüentemente, do início da terapêutica antibiótica, por ausência de sinais clínicos precoces que são cardinais para o diagnóstico – o *tache noir* e o exantema. Assim, neste caso, mesmo na ausência do *tache noir* e, obviamente, ainda sem os resultados das serologias ou dos métodos moleculares, com base na suspeição clínica e contexto epidemiológico, iniciou-se doxiciclina empiricamente.

O caso clínico apresentado englobava critérios de gravidade, desde o choque séptico à *purpura fulminans*, assim como a virulência do agente em causa conhecido mais tarde, com elevada probabilidade de morte, de acordo com os casos descritos na literatura. Considera-se que a boa evolução clínica apresentada se deveu, essencialmente, à suspeita e deteção precoces da presença de infeção, rápida estratificação de gravidade e atuação de acordo, que inclui a administração de antibiótico eficaz. Esta intervenção eficaz abrange as medidas fundamentais para o tratamento e reversão do estado de choque cardiocirculatório, como a ressuscitação

volémica e o suporte vasopressor, assim como a colheita de amostras microbiológicas e o início precoce de antibioterapia empírica adequada, tal como referido anteriormente.

As serologias realizadas confirmaram, posteriormente, o diagnóstico de FEN. Pelas particularidades do quadro de FEN deste doente, recuperou-se a amostra da biópsia cutânea, já parafinada na altura, e realizou-se o exame molecular por técnica de *PCR*, com identificação de *Rickettsia conorii subsp. Israelensis*. Desta forma, confirmou-se o diagnóstico definitivo de infeção por *Rickettsia conorii subsp. israelensis*.

O último destaque neste caso é a presença de sequela de neuropatia periférica sensitivo-motora, que dificilmente se enquadra nas intervenções realizadas no internamento em UCI, dado que em nenhum momento o doente esteve sedado ou sob bloqueio neuromuscular, assim como não foi submetido a quaisquer cuidados ou fármacos promotores de neuromiopia.

As principais complicações neurológicas descritas na ISF são a encefalite e a meningite, ou seja, perturbações do sistema nervoso central. Em termos de afeção neurológica periférica, não estão descritas complicações especificamente associadas a infeção por *Rickettsia conorii subsp. israelensis*, mas sim outras complicações, como polineuropatia periférica em casos de FEN, não especificando a subespécie, e em casos de outras rickettsioses. Assim, apesar de na revisão bibliográfica não serem descritos casos de neuropatia periférica sequelar na ISF, admitimos uma associação direta com a infeção por *R. conorii subsp. Israelensis*.

F. Conclusão

A FEN por *Rickettsia conorii subsp. israelensis* (ISF) é uma zoonose, descrita pela primeira vez em 1974, que causa doença de elevada gravidade, sendo este agente considerado o mais virulento dentro das sub-espécies de *Rickettsia conorii*. Vários fatores influenciam a gravidade desta infeção, não se conhecendo uma descrição definitiva e detalhada da sua patogénese. Neste caso descrito, apresenta-se um quadro inaugural típico de ISF, verificando-se o elevado grau de gravidade clínica, com critérios de choque séptico e indicadores de falência multiorgânica, e ainda, a presença de manifestações sugestivas de *purpura fulminans*. Com a realização de um diagnóstico diferencial, incluindo a suspeita de FEN, iniciou-se precocemente antibioterapia empírica eficaz e, simultaneamente, as intervenções adequadas numa situação de choque séptico. O doente evoluiu favoravelmente, tendo tido alta para o domicílio apenas com as manifestações neurológicas periféricas já descritas, em melhoria.

Em suma, este TFM tem como objetivo realçar manifestações raramente presentes em casos reportados de ISF, nomeadamente a presença de *purpura fulminans*, com evolução não fatal, e a neuropatia periférica sensitivo-motora. Pretende-se ainda reforçar a importância da inclusão da suspeita de diagnóstico de rickettsioses em Portugal, particularmente da FEN, nos diagnósticos diferenciais de um síndrome febril agudo, sobretudo nos meses de primavera e verão.

F. Agradecimentos

À Faculdade de Medicina de Lisboa e a todo o corpo docente, pela formação académica e pelo contributo em termos de crescimento pessoal e profissional.

Ao Dr. Ricardo Baptista, co-orientador, pela disponibilidade e motivação ao longo da realização deste trabalho, bem como pelos conselhos, críticas construtivas e esclarecimentos prestados.

À Professora Doutora Emília Valadas, professora, médica e orientadora, por ter aceitado este Trabalho Final de Mestrado e representá-lo como orientadora.

Aos meus pais, à minha irmã e ao meu namorado, por todo o apoio dado ao longo do meu percurso académico, e por nunca me terem deixado desistir nos momentos mais complicados.

A todos os meus colegas de curso, por me mostrarem que somos todos um e a interajuda não se perde com a competitividade do nosso meio.

Ao meu grupo, São Miguel e Ilhéus, colegas de curso e, principalmente, grandes amigos, por toda a motivação que me deram e pelo apoio nos momentos de desafio e de vitórias.

Aos meus amigos que, não sendo meus colegas, contribuíram para a construção deste trabalho com a motivação para completar os meus objetivos traçados.

G. Bibliografia

- Abdad, M. Y., Abdallah, R. A., Fournier, P. E., Stenos, J., & Vasoo, S. (2018). A concise review of the epidemiology and diagnostics of rickettsioses: *Rickettsia* and *orientia* spp. *Journal of Clinical Microbiology*, *56*(8), 1–10.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01728-17>
- Abdeljelil, M., Sakly, H., Kooli, I., Marrakchi, W., Aouam, A., Loussaief, C., Toumi, A., Ben Brahim, H., & Chakroun, M. (2019). Mediterranean spotted fever as a cause of septic shock. *IDCases*, *15*, e00528. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00528>
- Bechelli, J., Smalley, C., Milhano, N., Walker, D. H., & Fang, R. (2015). *Rickettsia massiliae* and *rickettsia conorii israeli* spotted fever strain differentially regulate endothelial cell responses. *PLoS ONE*, *10*(9), 1–15.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138830>
- Boillat, N., Genton, B., Raoult, D., & Greub, G. (2008). Fatal Case of Israeli Spotted Fever after Mediterranean Cruise. *Emerging Infectious Diseases*, *14*(12), 1944–1945. <https://doi.org/10.3201/eid1412.070641>
- Botelho-Nevers, E., Socolovschi, C., Raoult, D., & Parola, P. (2012). Treatment of *Rickettsia* spp. infections: A review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *10*(12), 1425–1437. <https://doi.org/10.1586/eri.12.139>
- Cohen, R., Babushkin, F., Shapiro, M., Uda, M., Atiya-Nasagi, Y., Klein, D., & Finn, T. (2018). Two cases of Israeli spotted fever with Purpura Fulminans, Sharon district, Israel. *Emerging Infectious Diseases*, *24*(5), 835–840.
<https://doi.org/10.3201/eid2405.171992>
- Colomba, C., Trizzino, M., Giammanco, A., Bonura, C., Di Bona, D., Tolomeo, M., & Cascio, A. (2017). Israeli Spotted Fever in Sicily. Description of two cases and minireview. *International Journal of Infectious Diseases*, *61*, 7–12.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.04.003>
- Dalugama, C., & Gawarammana, I. B. (2018). Rare presentation of rickettsial infection

- as purpura fulminans: A case report. *Journal of Medical Case Reports*, 12(1), 10–13. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1672-5>
- De Sousa, R., Nóbrega, S. D., Bacellar, F., & Torgal, J. (2003). Sobre a realidade da febre escaro-nodular em Portugal. *Acta Medica Portuguesa*, 16(6), 429–436.
- De Vito, A., Geremia, N., Mameli, M. S., Serra, P. A., Fiore, V., Rocchitta, G. G. M., Nuvoli, S. M. F., Lobrano, R., Spanu, A., Cossu, A., Babudieri, S., & Madeddu, G. (2020). Epidemiology, Clinical Aspects, Laboratory Diagnosis and Treatment of Rickettsial Diseases in the Mediterranean Area During COVID-19 Pandemic: A Review of the Literature. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 12(1), e2020056. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2020.056>
- Fang, R., Blanton, L. S., & Walker, D. H. (2017). Rickettsiae as Emerging Infectious Agents. *Clinics in Laboratory Medicine*, 37(2), 383–400. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2017.01.009>
- Fournier, P. E., & Raoult, D. (2009). Current knowledge on phylogeny and taxonomy of rickettsia spp. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1166(Table 1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04528.x>
- Hyochol Ahn, et al, 2017. (2017). The Rickettsioses: A Practical Update. *Physiology & Behavior*, 176(10), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.010>.The
- Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., & Loscalzo, J. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (20th ed.). Mc Graw Hill, Education.
- Oteo, J. A., & Portillo, A. (2012). Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 3(5–6), 271–278. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2012.10.035>
- Parola, P., Paddock, C. D., Socolovschi, C., Labruna, M. B., Mediannikov, O., Kernif, T., Abdad, M. Y., Stenos, J., Bitam, I., Fournier, P. E., & Raoult, D. (2013). Update on tick-borne rickettsioses around the world: A geographic approach. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(4), 657–702. <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-13>
- Portillo, A., De Sousa, R., Santibáñez, S., Duarte, A., Edouard, S., Fonseca, I. P.,

- Marques, C., Novakova, M., Palomar, A. M., Santos, M., Silaghi, C., Tomassone, L., Zúquete, S., & Oteo, J. A. (2017). Guidelines for the Detection of *Rickettsia* spp. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, *17*(1), 23–32.
<https://doi.org/10.1089/vbz.2016.1966>
- Portillo, A., Santibáñez, S., García-Álvarez, L., Palomar, A. M., & Oteo, J. A. (2015). Rickettsioses in Europe. *Microbes and Infection*, *17*(11–12), 834–838.
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.09.009>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Cooper-Smith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *315*(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Sousa, R. De, França, A., Nóbrega, S. D., Belo, A., Abreu, T., Poças, J., Proença, P., Vaz, J., Torgal, J., Bacellar, F., Ismail, N., & Walker, D. H. (2008). Host and microbial risk factors and pathophysiology of fatal *Rickettsia conorii* infection in Portuguese patients. *J Infect Dis*, *198*(4), 576–585. <https://doi.org/10.1086/590211>.Host
- Weinberger, M., Keysary, A., Sandbank, J., Zaidenstein, R., Itzhaki, A., Strenger, C., Leitner, M., Paddock, C. D., & Eremeeva, M. E. (2008). Fatal *Rickettsia conorii* subsp. *israelensis* infection, Israel. *Emerging Infectious Diseases*, *14*(5), 821–824.
<https://doi.org/10.3201/eid1405.071278>
- Zeller, H. (2013). Epidemiological situation of rickettsioses in EU/EFTA countries. *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*.
- Znazen, A., Hammami, B., Lahiani, D., Jemma, M., & Hammami, A. (2011). Israeli Spotted Fever, Tunisia. *Emerging Infectious Diseases*, *17*(7), 1328–1330.
<https://doi.org/10.3201/eid1707.101648>