

# MEDITERRANEAN SPOTTED FEVER WITH NEUROLOGICAL SYMPTOMS AND HEPATITIS

## FEBRE ESCARO-NODULAR COM ENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO E HEPATITE

Ana Brett<sup>1</sup>, Margarida Fonseca<sup>1</sup>, Isabel Fineza<sup>2</sup>, Rita de Sousa<sup>3</sup>, Conceição Robalo<sup>2</sup>, Fernanda Rodrigues<sup>1</sup>

1. Unidade de Infeciologia e Serviço de Urgência, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal.

2. Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal.

3. Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Águas de Moura, Portugal

*Acta Paediatr Port* 2014;45:43-46

## ABSTRACT

Mediterranean spotted fever is usually a benign and self-limited disease, particularly in paediatrics. Neurological manifestations have been described in adults; however, they are rare in children, with no cases reported in Portugal.

A previously healthy twelve-year-old girl was admitted to the Emergency Department with an altered state of consciousness and focal neurological signs. She had a ten-day history of fever, followed by a maculopapular rash. A diagnosis of meningoen- cephalitis and hepatitis was established, and *Rickettsia conorii* Malish strain was detected in the blood by molecular methods. She had a good clinical outcome.

Although meningoen- cephalitis is a rare clinical manifestation of this illness, it is important to recognise *R. conorii* as a possible aetiological agent in children.

**Keywords:** mediterranean spotted fever, meningoen- cephalitis, molecular methods.

## RESUMO

A febre escaro-nodular é geralmente uma doença benigna e autolimitada, particularmente em idade pediátrica. Têm sido descritas manifestações neurológicas em adultos, mas estas são raras na criança, não existindo nenhum caso descrito em Portugal.

Relata-se o caso de uma adolescente de 12 anos, previamente saudável, que recorreu a um serviço de urgência por alteração do estado de consciência e sinais neurológicos focais, em contexto de febre com dez dias de evolução, associada a exantema maculopapular. Foi estabelecido o diagnóstico de meningoen- cefalite e hepatite, com deteção molecular da estirpe *Rickettsia conorii* Malish no sangue, tendo sido a evolução clínica posterior favorável.

Embora sendo uma manifestação clínica rara desta infeção, é importante reconhecer a *R. conorii* como agente etiológico de meningoen- cefalite em idade pediátrica.

**Palavras-chave:** febre escaro-nodular, meningoen- cefalite, deteção molecular.

## INTRODUÇÃO

A febre escaro-nodular, endémica na bacia do Mediter- râneo, é uma das zoonoses mais prevalentes em Portu- gal<sup>1</sup>. É uma doença exantemática febril causada por *Ri- ckettsia conorii*, uma bactéria Gram-negativa, intracelular obrigatória, transmitida acidentalmente ao ser humano pela carraça *Rhipicephalus sanguineus*. Apesar de poder ocorrer ao longo de todo o ano, caracteriza-se por uma sazonalidade estival, sendo as formas imaturas da carra-

ça (larvas, ninfas) as principais fases implicadas na trans- missão do agente. As estirpes existentes em Portugal são a *R. conorii* Malish e *R. conorii* Israeli spotted fever, po- dendo a última estar associada a uma evolução clínica mais grave<sup>2</sup>.

A infeção por *Rickettsia* é caracterizada por invasão das células endoteliais dos vasos de pequeno e médio cali- bre e células perivasculares. As lesões cerebrais, bem como ao nível de outros órgãos, são condicionadas pelo aumento da permeabilidade vascular e consequente vasculite disseminada e hipoperfusão<sup>3</sup>.

Na idade pediátrica, a febre escaro-nodular apresenta- se, geralmente, como uma doença benigna e autolimi- tada<sup>4</sup>. No entanto, formas severas, com envolvimento de vários órgãos, podem surgir em 6% dos casos e cerca de 2% podem ser fatais, principalmente em adultos<sup>5</sup>.

Descreve-se o caso clínico de uma adolescente com uma infeção grave por *R. conorii*.

## CASO CLÍNICO

Adolescente do sexo feminino, de 12 anos de idade, previamente saudável, que recorreu a um serviço de urgência, em agosto, por alteração do estado de consci- ência, sinais neurológicos focais e febre.

Dez dias antes, tinha iniciado um quadro de cefaleias, mialgias e défice de força no membro superior direito, a que se associou, no dia seguinte, febre elevada (40°C), com má resposta aos antipiréticos. No quinto dia de doença surgiu um exantema maculopapular nas extre- midades, tendo sido diagnosticada uma infeção viral. A doente manteve um quadro clínico sobreponível até

ao décimo dia de doença, altura em que foi notado um discurso confuso, que evoluiu com afasia mista e ataxia da marcha.

Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes. A doente residia em meio rural, não tinha animais de estimação e não tinha realizado viagens recentemente. No exame objetivo apresentava exantema maculopapular disseminado, atingindo as palmas das mãos e plantas dos pés (Figura 1), e lesão crostosa no flanco direito, com halo eritematoso (Figura 2). No exame neurológico apresentava prostração, afasia mista, diminuição da força muscular à direita (predomínio fácio-braquial) e diminuição global dos reflexos miotáticos. Não foi possível avaliar a marcha por falta de colaboração.



Figura 1. Exantema maculopapular ao nível da planta do pé.



Figura 2. Lesão crostosa no flanco direito, coberta com eosina; exantema maculopapular visível no membro superior direito.

A avaliação analítica revelou: leucócitos 13870/ $\mu\text{L}$  (neutrófilos 11650/ $\mu\text{L}$ ) e plaquetas 88000/ $\mu\text{L}$ ; proteína C

reativa 13,4 mg/dL; função renal e ionograma normais; alanina aminotransferase (ALT) 828 U/L, aspartato aminotransferase (AST) 1117 U/L e lactato desidrogenase (LDH) 3798 U/L. A tomografia computadorizada crânio-encefálica não mostrou lesões. A punção lombar revelou líquido cefalorraquidiano (LCR) límpido, proteínas 67,3 g/L, glicose 2,7 mmol/L, 64 células/ $\mu\text{L}$  (95% polimorfonucleares) e antigénios capsulares negativos. O ecocardiograma foi normal.

Foi iniciado tratamento com cloranfenicol, ceftriaxone e aciclovir.

Por agravamento do estado de consciência nas primeiras 24 horas a doente foi internada na Unidade de Cuidados Intensivos. O electroencefalograma apresentava características encefalopáticas, com assimetria inter-hemisférica e marcada lentificação esquerda. A ressonância magnética crânio-encefálica mostrou realce leptomeníngeo difuso, sem outras lesões. Foi decidido iniciar pulsos de metilprednisolona, que foram cumpridos durante três dias.

Ao terceiro dia de internamento, verificou-se uma melhoria rápida do estado de consciência, acompanhada de melhoria analítica, nomeadamente da função hepática.

A hemocultura e serologias para HSV-1, HSV-2 e enterovírus, a cultura de LCR e a reação em cadeia da polimerase (PCR) para adenovírus, enterovírus, EBV, HSV-1, HSV-2 e parvovírus B19 foram negativas, tendo o ceftriaxone e aciclovir sido suspensos. Também não se detetaram anticorpos contra *R. conorii* no soro colhido em fase aguda. Contudo, a deteção molecular e a cultura de sangue foram positivas e foi identificada por sequenciação a estirpe *R. conorii* Malish, o que confirmou o diagnóstico de febre escaro-nodular.

Após dez dias de tratamento com cloranfenicol, o exantema encontrava-se em regressão, a doente apresentava um exame neurológico sem alterações e uma função hepática normalizada, pelo que teve alta para o domicílio. Foi reavaliada em consulta duas semanas mais tarde, mantendo-se clinicamente estável.

## DISCUSSÃO

Embora estejam descritas algumas complicações, tais como hepatite<sup>6</sup>, são raras as descrições de meningoencefalite por *R. conorii* em crianças<sup>7-11</sup>, não estando publicado qualquer relato de um caso ocorrido em Portugal. O diagnóstico de febre escaro-nodular é habitualmente estabelecido com base na epidemiologia compatível e na clínica, particularmente quando a tríade clássica (febre, exantema e escara) está presente. Tipicamente,

a febre, que é elevada, tem início seis dias após a picada por *R. sanguineus* e responde mal a antipiréticos. Dois a três dias mais tarde, raramente após o quinto dia de doença, surge o exantema, que habitualmente é maculopapular, sem poupar as palmas das mãos e plantas dos pés. No entanto, nem sempre a forma de apresentação é típica, podendo o exantema levar a diagnóstico diferencial com outras patologias, ou a escara de inoculação não ser perceptível ou estar mesmo ausente. Apenas um terço dos casos em idade pediátrica tem história identificada de picada de carraça<sup>4</sup> e a escara de inoculação está descrita num número muito variável (20-85%)<sup>1,6</sup>. No caso clínico descrito, a clínica foi insidiosa, com aparecimento do exantema apenas cinco dias após o início da febre. Também a lesão descrita no abdómen, apenas valorizada ao décimo dia de doença, suscitou dúvidas, pois não apresentava as características consideradas típicas da escara de inoculação, em “tache-noir”.

As formas mais graves de febre escaro-nodular, que ocorrem tipicamente em adultos<sup>4</sup>, podem associar-se a manifestações neurológicas e disfunção multiorgânica, com dificuldade respiratória, insuficiência renal aguda, miocardiopatia, hepatite, trombocitopenia, hiponatremia e hipercalcemia<sup>2,5,6</sup>. Associados a estas formas graves estão fatores de risco clássicos, como idade avançada, défice imunitário, alcoolismo crónico, diabetes, défice de glicose-6-fosfato-desidrogenase e atraso na instituição do tratamento<sup>1,5</sup>. Contudo, e com algumas exceções, ao contrário do que acontece nos adultos, a febre escaro-nodular nas crianças é, em geral, uma patologia com caráter benigno<sup>7</sup>. Da análise de algumas séries de doentes portugueses hospitalizados por febre escaro-nodular, observa-se que, apesar de uma elevada taxa de letalidade face, por exemplo, a outros países de Mediterrâneo (3-7%), não foram registadas mortes em crianças<sup>2</sup>.

Neste caso clínico foi essencial a rápida confirmação laboratorial com base na deteção molecular do agente no sangue, quer inicialmente por PCR ou posteriormente por cultura. De salientar que a deteção de anticorpos na fase aguda da doença não auxilia o diagnóstico clínico, uma vez que estes são apenas detetáveis entre sete a dez dias após o início dos sintomas<sup>6</sup>. Por outro lado, a serologia não permite a identificação da espécie de *Rickettsia*, o que poderá ter interesse em termos de conhecimento epidemiológico, em particular perante casos clínicos raros como o descrito. Em Portugal, são conhecidas outras rickettsioses, como a infeção por *R. sibirica* e *R. slovaca*, que ocorrem com a mesma sazonalidade que a febre escaro-nodular<sup>12</sup>.

O tratamento é habitualmente feito com doxiciclina. Nesta doente, pelas manifestações neurológicas, foi

instituída terapêutica com cloranfenicol, com boa resposta. Esta terapêutica, embora com maior risco de efeitos colaterais, é igualmente eficaz no tratamento de rickettsioses<sup>6</sup>.

Apesar de se poder especular que a corticoterapia poderia ter um efeito benéfico nas lesões de vasculite condicionadas pela infeção por *Rickettsia*, presentemente não há evidência da utilidade da mesma no tratamento de complicações da febre escaro-nodular<sup>7</sup>. Neste caso, a decisão sobre a sua utilização foi baseada na clínica e ocorreu antes da confirmação do diagnóstico etiológico. Em conclusão, a febre escaro-nodular é uma doença frequente em Portugal que pode, em alguns casos, ter manifestações clínicas graves, nomeadamente meningoencefalite, sendo importante reconhecer a *R. conorii* como possível agente etiológico deste quadro em idade pediátrica.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### CORRESPONDÊNCIA

Ana Brett  
anabrett@gmail.com

Recebido: 22/03/2013

Aceite: 02/10/2013

## REFERÊNCIAS

1. de Sousa R, Nobrega SD, 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.
2. Sousa R, Franca A, Doria Nobrega S, et al. Host- and microbe-related risk factors for and pathophysiology of fatal *Rickettsia conorii* infection in Portuguese patients. *J Infect Dis* 2008;198:576-85.
3. Mansueto P, Vitale G, Cascio A, et al. New insight into immunity and immunopathology of Rickettsial diseases. *Clin Dev Immunol* 2012;967852.
4. Colomba C, Saporito L, Siracusa L, Giammanco G, Bonura S, Titone L. [Mediterranean spotted fever in paediatric and adult patients: two clinical aspects of the same disease]. *Infez Med* 2011;19:248-53.
5. Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, et al. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983-1984. *J Infect* 1986;12:111-6.
6. Buckingham SC. Tick-borne infections in children: Epidemiology, clinical manifestations, and optimal management strategies. *Pediatric Drugs* 2005;7:163-76.
7. Bougteba A, Basir A, Charradi N. [Meningoencephalitis caused by *Rickettsia conorii* in a young infant]. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:173-6.
8. Benhammou B, Balafrej A, Mikou N. [Mediterranean boutonneuse fever disclosed by severe neurological involvement]. *Arch Fr Pediatr* 1991;48:635-6.
9. Tikare NV, Shahapur PR, Bidari LH, Mantur BG. Rickettsial meningoencephalitis in a child--a case report. *J Trop Pediatr* 2010;56:198-200.
10. Yagupsky P, Wolach B. Fatal Israeli spotted fever in children. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1993;17:850-3.
11. Texier P, Rousselot JM, Quillerou D, Aufrant C, Robain D, Foucaud P. [Mediterranean boutonneuse fever. Apropos of a fatal case in a newborn infant]. *Arch Fr Pediatr.* 1984;41:51-3.
12. de Sousa R, Duque L, Anes M, et al. Lymphangitis in a Portuguese patient infected with *Rickettsia sibirica*. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:529-30.