

Identificação do primeiro caso, em Portugal, de Infecção por *Rickettsia sibirica*

Identifying the first case of Infection by Rickettsia sibirica in Portugal

Conceição Barata, Rita de Sousa, Alice Zambujalinho, Rodrigo Gusmão, Francisco Azevedo, Fátima Bacelar

Resumo

Descreve-se o caso clínico de uma doente, que levou ao isolamento, no sangue, do primeiro caso português de *Rickettsia sibirica* (estirpe *mongolotimonae*), na região do Alentejo.

Palavras chave: *Rickettsiae*, Febre escaro-nodular, *Rickettsia sibirica* (estirpe *mongolotimonae*).

Abstract

We report the first isolation of *Rickettsia sibirica* (*mongolotimonae* strain) from the blood of a patient in the Alentejo region, Portugal.

Key words: *Rickettsiae*, Mediterranean spotted fever, *Rickettsia sibirica* (*mongolotimonae* strain).

INTRODUÇÃO

A *Rickettsia sibirica* (*mongolotimonae*), inicialmente denominada HA-91, foi originariamente isolada de uma carraça *Hyalomma asiaticum* recolhida na região Alashian da Mongólia Interior, em 1991.¹ No ano de 1996, em França, foi descrita pela primeira vez a infecção humana por *Rickettsia sibirica*.² Posteriormente, tanto na África do Sul como na Grécia, outros casos foram descritos.^{3,4}

Em Portugal os casos reconhecidos de rickettsioses são os causados pelas estirpes do complexo *Rickettsia conorii* e pela *R. typhi*, embora existam relatos de isolamento em carraças portuguesas das estirpes de *R. slovacica* e *R. aeschlimannii*, assim como de *R. helvética*, esta última de patogenicidade indeterminada – Fig. 1.⁵⁻⁸ O principal vector e reservatório é o ixodídeo *Rhipicephalus sanguineus*⁹ (vulgarmente conhecido em Portugal pela carraça do cão).

O presente artigo teve uma primeira versão que foi publicada na *Emerging Infectious Diseases*, em que se deu maior ênfase ao estudo laboratorial e de biologia molecular. Os autores decidiram submetê-lo a publicação numa revista portuguesa porque, sendo uma patologia rara, era relevante a divulgação do facto entre nós e para possibilitar a apresentação do caso clínico de uma forma mais detalhada.

CASO CLÍNICO

Identificação

Doente do sexo feminino, 73 anos, viúva, raça caucasiana, trabalhadora em loja de electrodomésticos.

Motivo de Internamento:

Síndrome febril com dois dias de evolução e lesões cutâneas.

História Actual

Admitida pelo Serviço de Urgência do Hospital do Espírito Santo de Évora, em 19/08/2004, devido a quadro clínico iniciado cinco dias antes e caracterizado pelo aparecimento de dor, rubor e calor ao nível do 3º dedo do pé direito, agravamento nos dois dias seguintes, em que se adicionou febre (39-40°C), sudorese e calafrios, mialgias, prostração e anorexia. No dia do internamento, de manhã, notou lesões cutâneas eritematosas, não pruriginosas, disseminadas e envolvendo a palma das mãos e a planta dos pés e agravamento notório de toda a sintomatologia, sobretudo maior prostração.

História progressa

Sempre se considerou uma pessoa saudável. Nos antecedentes pessoais de referir hipertensão arterial, medicada e aparentemente controlada.

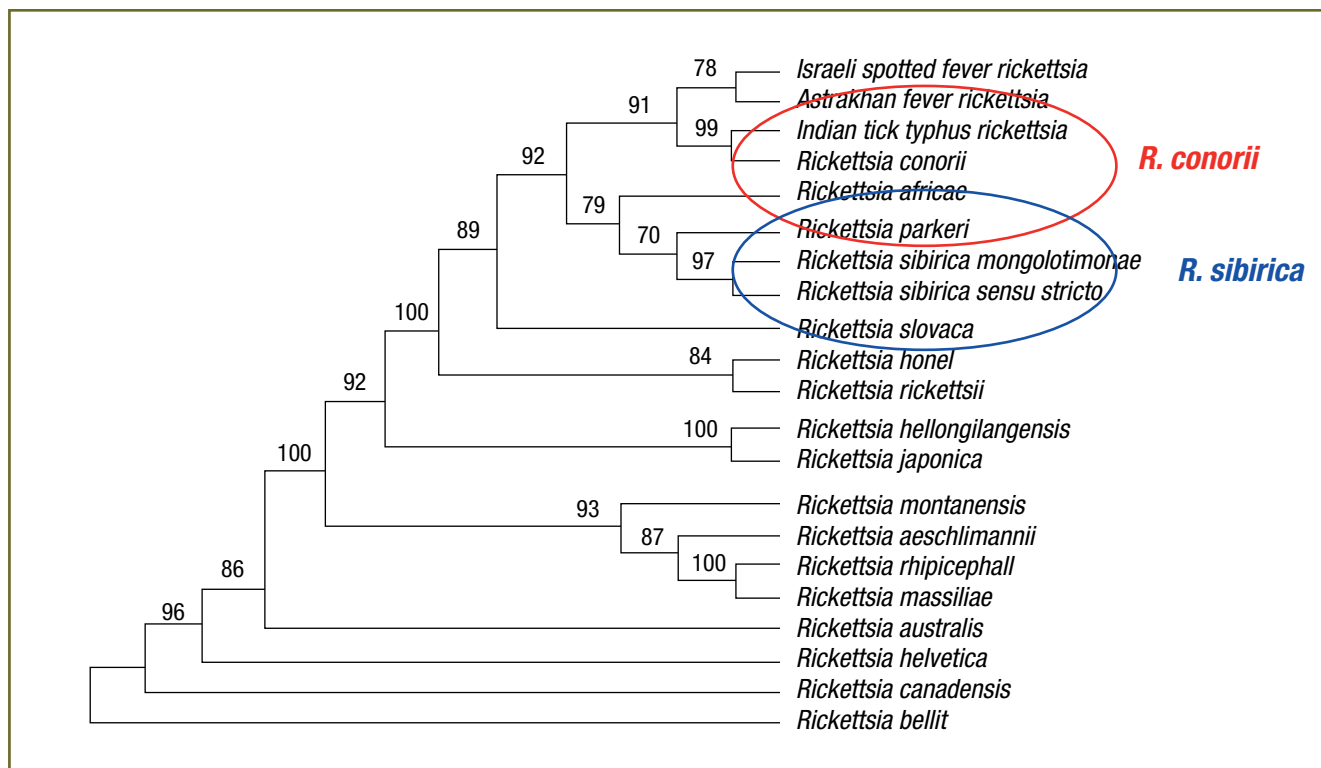
História epidemiológica

Vive em Reguengos de Monsaraz (vila), num 1º andar de uma casa central, trabalha numa loja de electrodomésticos no rés-do-chão desse mesmo prédio, não tem

Serviço de Medicina 1 do Hospital Espírito Santo EPE, Évora

Recebido para publicação a 03.03.09

Aceite para publicação a 01.12.09



Filogenia da *R. sibirica mongolotimonae*.⁵

FIG. 1

por hábito ir ao campo e não possui qualquer animal doméstico. Negava ter-se apercebido de qualquer picada por insecto ou carraça.

Exame Objectivo

A doente apresentava-se vigil, orientada no tempo e no espaço, colaborante no interrogatório mas prostrada. Obesa, com mucosas coradas mas desidratadas, anictérica e eupneica em repouso. Febril (39,6°C), taquicárdica (102/minuto) e com PA:156/72 mm Hg. Apresentava um exantema difuso, discretamente avermelhado, com lesões nodulares dispersas, raras, e envolvendo a palma das mãos e a planta dos pés. Auscultação cardíaca e pulmonar não mostravam alterações e o abdómen apresentava-se com ruídos hidro-aéreos audíveis, indolor à palpação superficial e profunda, sem hepato-esplenomegalia palpável. Nos membros superiores não havia outras alterações e nos membros inferiores o direito apresentava, de forma difusa, homogénea e de contornos mal definidos, rubor marcado e aumento da temperatura abaixo do Joelho, e uma lesão arroxeadada circunscrivendo uma

outra esbranquiçada, central e de diâmetro cerca de 3 mm, na face anterior e interna do 3º dedo do pé direito. Exame Neurológico apresentava um discurso lento mas sem alterações, sem sinais focais e sem sinais meníngeos.

Exames Complementares

Hemograma e bioquímica: nos exames laboratoriais à entrada destacava-se Hemoglobina 14,3 g/dl com hematócrito de 42%, Leucócitos 7860 /mm³ com Neutrófilos 87%, Linfócitos 10%, Monócitos 3% e Eosinófilos e Basófilos 0 e PCR 18 mg/dl. INR 0,95, Glicemia 232 mg/dl, Ureia 36 mg/dl e Creatinina 1,0 mg/dl. AST 116 UI/L, ALT 93 UI/L, GamaGT 92, Bilirrubina total 0,8 mg/dl, Sódio de 131 mmol/l e Potássio de 2,6 mmol/l. Doseamento de Glucose-6-Fosfato-Desidrogenase e de Piruvato-Quinase normais.

O estudo radiológico do tórax não revelava alterações pleuro-parenquimatosas, havendo a referir um índice cardio-torácico superior a 0,50.

No ECG existia ritmo sinusal e hipertrofia ventricular esquerda por critérios de voltagem.

Serologia e isolamento do agente: no soro da doente não foi detectada a presença de anticorpos anti-rickettsia (IgG e/ou IgM) pela técnica de imunofluorescência indirecta, provavelmente por se tratar de uma fase inicial da doença. Não foi possível verificar a seroconversão, por falta de uma segunda amostra de soro.

Paralelamente à serologia, foi realizada a tentativa de isolamento do agente a partir de uma amostra de sangue da paciente, colhida num “vacutainer” heparinizado em condições de assepsia e enviado ao Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Para o isolamento do agente procedeu-se à inoculação *buffy coat* ou concentrado leucocitário numa cultura de células Vero pela técnica de *shell-vial*.⁸ As células foram encubadas a 32°C e ao 6º dia transferidas para um frasco de 25 cm³. Ao fim de 7 dias foi realizado um controlo das células que foram coradas pela técnica de Giménez para detectar a presença de rickettsias na cultura celular. Foi realizada a extracção de ADN da cultura positiva para *rickettsia* e efectuadas as técnicas de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) e sequenciação para caracterização da estirpe. A nossa estirpe foi identificada com uma homologia de 100% ao agente *R. sibirica mongolotimonae* com as sequencias disponíveis na base de dados do GenBank, confirmando assim o diagnóstico clínico de uma infecção por rickettsia.

Evolução durante o internamento

Foi medicada com Penicilina G potássica alternando com sódica, que cumpriu durante 7 dias com melhoria acentuada das lesões cutâneas abaixo do joelho, interpretadas como erisipelóides – com possível porta de entrada na lesão do 3º dedo do pé direito.

Contudo e dada a existência do exantema cutâneo difuso, com envolvimento das palmas das mãos e das plantas dos pés e, apesar de não haver história epidemiológica aparente, foi medicada com Doxiciclina, por suspeita de rickettsiose. Assistiu-se então a apirexia, a partir das 48 horas, desaparecimento do exantema difuso e circunscrição das lesões do membro inferior direito, que contudo

evoluíram com pequenas soluções de continuidade cutâneas e que obrigou a pensos diários.

Analicamente todos os parâmetros de infecção regrediram, mas mantiveram-se as alterações das provas hepáticas, que não foram explicadas por nenhuma patologia prévia. À data da alta apresentava VS 35 mm, PCR 4, INR 0,87, Glicemia 128 mg/dl, Ureia 27 mg/dl e Creatinina 0,6 mg/dl. AST 137, ALT 119, GamaGT 178, Bilirrubina total 0,54 mg/dl, Sódio de 135 mmol/l e Potássio de 3,6 mmol/l.

Hemoculturas inquinadas.

Ficou referenciada à consulta de Medicina Interna, onde faltou por duas vezes. Convocada telefonicamente, compareceu cerca de oito meses após a alta, por problemas relacionados com doença e morte de familiar. Referiu então que as lesões cutâneas, com solução de continuidade ainda demoraram cerca de dois meses a curar, negando contudo qualquer agravamento clínico. Completamente restabelecida, apresentava reavaliação analítica sem alterações.

DISCUSSÃO

A febre escaro-nodular constitui a rickettsiose humana mais frequente em Portugal,¹⁰ apresentando uma incidência maior nos meses de Junho a Setembro. É uma doença de notificação obrigatória e paralelamente com a brucelose é a zoonose que apresenta o maior número de casos notificados.^{9,11} Estima-se contudo que mais de metade dos casos que ocorrem no nosso país não sejam notificados. A grande maioria dos doentes tem uma evolução benigna, estando

QUADRO I

Evolução Analítica

	18/08/2004	24/08/2004
Eritrocitos/Hgb/Hct	4 790 000/ 14,3/ 42%	4 730 000/ 14/ 41%
Leucocitos/Formula	7 860/ N86E0BOL10M3	9 950/ N68E0BOL26M5
INR	0,95	0,87
PCR/VS	18,2	4,2/ 35
Ureia/Creatinina/ Na/ K	26/ 1/ 131/ 2,6	27/ 0,6/ 135/ 3,5
Glicemia	232	128
Bilirrubina total/ directa	0,8/ 0,2	0,5/ 0,2
AST/ ALT/ GGT/ FA	116/ 93/ 92/ 94	137/ 119/ 178/ 118
Proteinograma	P7;A3;α ₁ 0;α ₂ 1;β0,8;γ1,1	

contudo descritas formas graves em cerca de 5% dos pacientes. Estas estão geralmente associadas a etilismo, diabetes *mellitus*, infecção pelo VIH, raça negra, idosos e défices de glucose-6-fosfato desidrogenase.⁹ A mortalidade por esta antropozoonose cifra-se entre 1,4 e 5,6%, dos casos hospitalizados.^{9,12}

Que saibamos, este é o primeiro caso de isolamento de *R. sibirica* a partir do sangue de um doente, em Portugal.

A clínica e a avaliação laboratorial eram, de um modo geral semelhantes às das infecções causadas por *Rickettsia*. Inclusivamente, o caso clínico que apresentamos possui a clássica escara de inoculação e o exantema típico, sinais que são descritos em 72% e em 50-97% dos casos respectivamente.¹³

A pesquisa cuidadosa e exaustiva de dados epidemiológicos, que corroborassem o diagnóstico clínico formulado, revelou-se negativa, aquando do internamento (e mesmo na consulta).

À doente foi diagnosticada febre escaro-nodular e uma amostra de sangue enviada para o Laboratório do Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas de Águas de Moura, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (como habitualmente), para serologia e isolamento do agente.

É interessante referir que os casos reportados em França ocorreram a maioria na Primavera, enquanto que o doente da África do Sul e o da Grécia foram picados no Inverno. O nosso caso ocorreu em Agosto – durante o pico de febre escaro-nodular.

Clinicamente, esta doente apresentou-se com febre, exantema, mialgias e uma escara de inoculação, mas não com linfangite nem adenopatias – uma manifestação clínica que tem sido proposta como muito relacionada com infecção por *R. sibirica mongolotimonae*. Contudo, dos 12 casos humanos publicados desde 1996 até ao presente caso (onze na Europa e 1 na África do Sul), em apenas cinco pacientes (41,6%) ele está descrito.^{3,4,14} Será adequado propor este sinal clínico como típico desta estirpe, quando ele aparece em menos de metade dos casos? Acresce que as rickettsias nunca foram identificadas em vasos linfáticos, nem associadas a lesões inflamatórias noutros locais. As rickettsias têm um atingimento difuso, atribuído a um processo de vasculite sistémica, devido ao elevado tropismo que possuem para o endotélio vascular.¹⁵

As alterações das provas de função hepática, apesar de não serem típicas desta entidade têm sido descritas em algumas formas com e sem hepatite.^{16,17} Na nossa

doente, elas tiveram expressão relevante (elevações cerca de 3 vezes o normal), mas sem qualquer complicação daí decorrente. Carece de confirmação estarem relacionadas com a *R. sibirica*.

Todas as rickettsioses são tratadas com tetraciclina ou derivados. Contudo, a detecção por PCR em biopsias da pele (escara) ou o isolamento do agente etiológico revela a importância do diagnóstico laboratorial, na determinação da estirpe causadora. Esta determinação não pode ser feita por critérios clínicos e tem implicações epidemiológicas e clínicas, relacionadas com a severidade da doença e o controle da Saúde Pública.

Adenda: A *R. sibirica* já foi também posteriormente isolada do vector *Rhipicephalus pusillus*, no nosso País.^{18,19} Este facto alerta-nos para que outras rickettsias como a *R. slovaca*, *R. aeschlimannii* e *R. helvetica* isoladas também em Portugal sejam também elas causadoras de rickettsioses que muitas das vezes podem passar despercebidas ou mascaradas por outras patologias uma vez que os sinais são menos exuberantes do que na febre escaro-nodular. ■

Bibliografia

1. Yu X, Fan M, Xu G, Liu Q, Raoult D. Genotypic and antigenic identification of new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 83-88.
2. Raoult D, Brouqui P, Roux V. A new spotted-fever group rickettsiose. *Lancet* 1996; 348:412.
3. Pretorius AM, Birtles RJ. Rickettsia mongolotimonae infection in South Africa. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 125-126.
4. 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: 3558-3559.
5. Rita de Sousa, Barata C, Vitorino L, Santos-Silva M, Carrapato C, Torgal J et al. Rickettsia sibirica isolation from a patient and detection in ticks, Portugal. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(7): 1103-1108.
6. 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: 285-294.
7. Bacellar F, Nuncio MS, Rehacek J, Filipe AR. Rickettsiae and Rickettsioses in Portugal. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 291-293.
8. Bacellar F, Torgal J, Filipe AR. Is murine typhus re-emerging in Portugal? *Eurosurveillance* 1998; 3: 18-20.
9. Sousa R, Nobrega SD, Bacellar F, Torgal J. Sobre a realidade da febre escaro-nodular em Portugal. *Acta Médica Portuguesa* 2003; 16: 429-436.
10. Morais JD, Bacellar F, Filipe A, Azevedo F. Isolamento e caracterização de Rickettsia conorii num caso clínico fulminante, sem escara de inoculação nem exantema. *Rev Port Doenças Infecciosas* 1996; 19: 110-116.
11. Filipe AR, Bacellar F, Morais JD. Anticorpos contra Rickettsiae na população do sul de Portugal. *Rev Port Doenças Infecciosas* 1990; 13: 85-89.
12. Walker DH, Herrero-Herrero JI, Ruiz-Sopelana A, Ramos-Hidalgo A. The pathology of fatal mediterranean spotted fever. *American J Clinical Pathology* 1987; 87: 669-672.
13. De Sousa R, Ismail N, Doria-Nobrega S, Costa P, et al. The presence of

eschars, but not greater severity, in Portuguese patients infected with Israeli spotted fever. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1063:197-202.

14. Fournier P, 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 (10) 1435-1444.

15. George F, Brouqui P, Boffa MC, Mutin M et al. Demonstration of *Rickettsia conorii* induced endothelial injury in vivo by measuring circulating endothelial cells, thrombomodulin and von Willebrand factor in patients with Mediterranean spotted fever. *Blood* 1993; 82: 2109-2116.

16. Walter DH, Staiti A, Mansuelto S, Tringali G. Frequent occurrence of hepatic lesions in boutonneuse fever. *Acta Tropica* 1986; 43: 175-181.

17. Oliveira J, Córte-Real R. Rickettsioses em Portugal. *Acta Médica Portuguesa* 1999; 12: 313-321.

18. Caeiro V. General review of tick species present in Portugal. *Parasitologia* 1999; 41 (suppl 1): 11-15.

19. Bacellar F. Ticks and spotted fever rickettsiae in Portugal. In Raoult D, Brouqui P, editors. *Rickettsiae and Rickettsial diseases at the turn of the third millennium*. Paris: Elsevier 1999: 423-427.