

## Febre escaro-nodular com evolução maligna

### *Boutonneuse fever with malignant evolution*

**Maria João Aleixo\***, **António Brito\*\***,  
**Germano do Carmo\*\*\***, **Carlos França\*\*\*\***,  
**Rasiklal Ranchhod\*\*\*\***, **J.A. Saavedra\*\*\*\*\***

#### Resumo

*Descreve-se um caso de febre escaro-nodular num homem de 48 anos, saudável, que se apresentou de forma considerada típica, evoluindo progressivamente para o atingimento de vários órgãos, com manifestações hepatobiliares, do sistema nervoso central e respiratórias. O envolvimento pulmonar traduziu-se por síndrome de dificuldade respiratória do adulto, caracterizada radiologicamente por um infiltrado bilateral extenso, obrigando ao recurso a cuidados intensivos respiratórios. Apesar das medidas terapêuticas instituídas, a evolução foi rapidamente fatal, sugerindo um processo de vasculite anormalmente grave e generalizada, confirmada em autópsia.*

**Palavras chave:** febre escaro-nodular, síndrome de dificuldade respiratória do adulto

#### Abstract

*A case of boutonneuse fever in an apparently healthy male aged 48 is described. After a typical presentation there was a rapidly progressive systemic involvement, with hepatobiliary, central nervous system and respiratory manifestations. Lung involvement presented as adult respiratory distress syndrome, radiologically manifested by extensive bilateral infiltrate, leading to the need of respiratory intensive care support. In spite of all therapeutic measures the evolution was fatal, suggesting a generalized and abnormally severe vasculitis, which was confirmed post-mortem.*

**Key words:** boutonneuse fever, adult respiratory distress syndrome

\*Interna do Internato Complementar de Infeciologia

\*\*Assistente Eventual de Medicina Interna

\*\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Infeciologia

\*\*\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

\*\*\*\*\*Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 23.10.96

#### Introdução

Tradicionalmente, a febre escaro-nodular (FEN) comporta-se como uma doença benigna e autolimitada<sup>1,2</sup>. No entanto, é importante ter presente que a sua evolução nem sempre é linear e deve-se estar alerta para as eventuais complicações, que podem ser particularmente graves<sup>3</sup>. O caso clínico que apresentamos é disso exemplo, tendo levantado sucessivos problemas em termos de diagnóstico e decisão terapêutica.

#### Caso clínico

Homem de 47 anos, raça caucasiana, casado, operário numa fábrica de pneus em França (emigrante), natural de Oleiros, onde estava a passar férias, foi internado por exantema e icterícia. Era aparentemente saudável até 6 dias antes do internamento, altura em que começou com febre (38,5-39°C), precedida de calafrios, mialgias e odinofagia. Recorreu ao médico, sendo medicado com cefatrizina e anti-inflamatórios não-esteróides. Três dias depois, surgiu um exantema generalizado, não pruriginoso, que motivou a vinda ao Serviço de Urgência. Foi-lhe então suspenso o antibiótico e teve alta referenciado à consulta externa de Hematologia por trombocitopenia detectada nas análises.

No dia do internamento veio novamente à Urgência, referindo acentuada astenia, anorexia e mal-estar geral; estava apirético desde a véspera. Tinha ainda colúria e acolia desde há cerca de 3 dias. Negava outros sintomas, nomeadamente urinários, gastrintestinais, respiratórios ou articulares.

Vinte e um anos antes tinha tido malária, quando de uma estadia em África. Negava outras doenças relevantes. Negava hábitos etanólicos, tabágicos ou ingestão regular de fármacos. O inquérito epidemiológico revelou ingestão recente de "água de nascente" e estadia no campo nas 3 semanas antecedentes, havendo contacto com cães. Negava picada de carraça e hábitos sexuais promíscuos.

À entrada, aparentava bom estado geral e os parâmetros vitais estavam normais (T.ax. 36,8°C; TA 114/75 mmHg; FC 88 ppm, regular; eupneico). Tinha icterícia da pele e das mucosas. A pele apresentava lesões eritematosas maculopapulares disseminadas por todo o corpo, com atingimento palmoplantar. Tinha ainda petéquias nas pernas. A orofaringe mostrava discreta hiperemia e apresentava lesões sugestivas de herpes labial. A observação cardiopulmonar era normal. O exame abdominal revelava hepatomegalia de cerca de 2 cm abaixo do rebordo costal, ao nível da linha medio-clavicular direita, lisa e discretamente dolorosa. Sem outras alterações ao exame objectivo, nomeadamente estigmas cutâneos de doença hepática crónica, adenomegalias ou esplenomegalia palpáveis, alterações os-

## Quadro 1

Leucócitos	9 930/mm <sup>3</sup> (N 85,3 %; E 0,05%; B 0,7%; L 6,2%; M 7,5%; Linf. estimulados-neg.)	TGO/TGP	168/211 U/l
Eritrócitos	4 540 000/mm <sup>3</sup>	CPK /CK-MB	149/21 U/l
Hemoglobina	14,2 g/dl	LDH	613 U/l
Plaquetas	66 200/mm <sup>3</sup>	Bilirrubina Total	96 mmol/l
Glicemia	7 mmol/l	Ureia	8,2 mmol/l
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>	139/3,9 mEq/l	Creatinina	55 mmol/l
Urina tipo II	Prot.++, Hb+, Urobilinogênio+, Bilirrubina+		

## Quadro 2

Fígado de dimensões normais, com ecoestrutura difusamente heterogênea compatível com esteatose e/ou lesão hepatocelular. Vesícula preenchida, com sinais de litíase e "sludge". Veia porta dilatada e via biliar principal no limite superior do normal e de paredes muito espessadas. Rins simétricos e sem alterações morfológicas. Pâncreas sem alterações. Baço normal.

## Quadro 3

TGO/TGP	206/200 U/l	<i>Rickettsia conorii</i>	1/80
F. alcalina	104 U/l	Febre Q	< 1/80
γ-GT	141 U/l	<i>Leptospira</i>	neg.
Bil.total/directa	142/104 mmol/l	<i>Legionella</i>	neg.
LDH	944 U/l	R. Widal	neg.
VS	8 mm/h	VDRL	neg.
PCR	18,1 mg/dl	HIV 1 e 2	neg.
		EBV, CMV, HAV,	
		HBV, HCV	IgM neg.

## Quadro 4

Fígado hiperecogênico, sem formações nodulares. Sem alterações das vias biliares intra ou extra-hepáticas. Veias supra-hepáticas normais, bem como a veia porta, o pâncreas e o baço. Vesícula biliar sem litíase ou outras alterações endoluminais, havendo unicamente discreto espessamento da parede vesicular, de acordo com as alterações hepáticas.

## Quadro 5

Condensação pulmonar difusa bilateral, com áreas hemorrágicas; lesão necrosante com hemorragia e cavitações na base do lobo superior do pulmão direito, com provável solução de continuidade da pleura; intensa traqueobronquite (vasculite? pneumonia?). Status pós-drenagem torácica por pneumotórax. Focos hemorrágicos punctiformes dispersos no parênquima cerebral; necrose hemorrágica segmentar da mucosa do intestino delgado (provável vasculite?). Trombose dos plexos venosos peri-prostáticos. Embolias pulmonares em ramos periféricos da artéria pulmonar direita. Hipertrofia da parede do ventrículo direito. Esteatose hepática. Erosões hemorrágicas na mucosa gástrica.

colestase estavam mais acentuados; o exantema estava atenuado. Foi observado em Dermatologia, tendo sido diagnosticado um "síndrome viral mononucleósico a Epstein-Barr ou outro vírus (adenovírus, coxsackie)". Fez ecografia abdominal, cujo relatório se apresenta no Quadro 2.

As análises então pedidas são transcritas no Quadro 3. O hemograma, a electroforese das proteínas séricas, bem como os parâmetros bioquímicos já efectuados na Urgência, não se afastavam da normalidade, pelo que não são referenciados. Os exames bacteriológicos foram também negativos, incluindo hemoculturas em vital-aer e triptose, uroculturas e exames de expectoração. Pediram-se marcadores tumorais cujos valores estavam dentro dos limites normais.

Ao 4º dia, houve reaparecimento da febre, mantida, de 39-40 °C, precedida de calafrio e exacerbação do exantema, agora com tonalidade purpúrea. Detectou-se lesão sugestiva de escara de inoculação na face posterior da raiz da coxa esquerda, sendo o rash cutâneo típico de febre escaro-nodular, pelo que se iniciou terapêutica com doxiciclina p.o., 200 mg/dia. Pediu-se nova ecografia abdominal (Quadro 4).

Dois dias depois (6º dia), verificou-se franca melhoria da icterícia e do exantema, mas mantinha-se a febre; apareceu conjuntivite e irritação faríngea extensa, manifestada por um "fungar" permanente e odinofagia; a orofaringe tinha uma coloração púrpura intensa. Foi observado em Otorrinolaringologia, onde foi

feito o diagnóstico de rinite atrófica. Ao 7º dia, apesar de não haver outros sintomas respiratórios, a auscultação pulmonar revelava crepitações inspiratórias em ambas as bases. Ao 9º dia de internamento, iniciou tosse irritativa agravada pelo decúbito dorsal e dispneia. O doente tinha taquipneia, TA de 140/80 mmHg e FC de

teoarticulares ou perturbações neurológicas evidentes. No Quadro 1 apresentam-se as análises efectuadas no Serviço de Urgência. Fez ainda radiografia de tórax e electrocardiograma, ambos sem alterações, e foi internado para esclarecimento da situação. Ao 3º dia de internamento, mantinha-se apirético, mas os sinais de

100 ppm; a auscultação pulmonar revelava roncosp e crepitações no hemitórax direito, e havia ferveores subcrepitanes no 1/3 inf. do hemitórax esquerdo. A radiografia de tórax mostrou infiltrado pulmonar bilateral extenso. A gasimetria arterial revelou hipoxemia (pO<sub>2</sub> 52,7mmHg; pCO<sub>2</sub> 35,8mmHg; pH 7,448; HCO<sub>3</sub> 24,1; sat.O<sub>2</sub> 88,5%), refractária à administração de O<sub>2</sub>. A situação foi então interpretada como provável infecção nosocomial, não se podendo, no entanto, excluir etiologias como *Legionella pneumophila* ou *Mycoplasma pneumoniae*, e decidiu-se suspender a doxiciclina e iniciar terapêutica com eritromicina (1 g de 6/6 h ev) e ciprofloxacina (200 mg de 12/12 h ev). No dia seguinte, estava febril, polipneico, com períodos fugazes de confusão mental. A auscultação pulmonar revelava ferveores crepitanes nos 2/3 inferiores de ambos os hemitóraxes e raros sibilos dispersos bilateralmente. Houve deterioração progressiva da situação clínica, o que se traduziu pelo agravamento da hipoxemia e diminuição da saturação de O<sub>2</sub>. Nesse mesmo dia, iniciou-se ventilação mecânica no Serviço, com o consentimento do doente. O ecocardiograma então realizado mostrou "coração hipercinético, sem alterações valvulares ou das câmaras." Dos exames bacteriológicos e serológicos pedidos, apenas a imunofluorescência indirecta (IFI) para *Rickettsia conorii* foi positiva com um título de 1/2560 (7 dias após o primeiro título). Simultaneamente, iniciaram-se diligências para a transferência do doente para uma Unidade de Cuidados Intensivos, o que só se concretizou ao 12º dia. Deu entrada na UCIP, com os diagnósticos de FEN e insuficiência respiratória global. A evolução na UCIP foi marcada por:

1) existência de síndrome de dificuldade respiratória do adulto (SDRA) — tinha pressão capilar pulmonar de 12 mmHg — e grande dificuldade na ventilação motivada por uma acentuada diminuição da *compliance* pulmonar;

2) confirmação de sepsis a *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível, tratada com terapêutica antibiótica adequada segundo o antibiograma;

3) aparecimento de pneumotórax direito com fístula de alto débito, que motivou a utilização de vários modos de ventilação, nomeadamente a ventilação independente com sincronização ventilatória ou a tentativa de exclusão do pulmão lesado com normoventilação do pulmão funcionante.

Apesar do uso de medidas de suporte (dopamina, dobutamina, noradrenalina, com monitorização por catéter de Swan-Ganz), de diversos modos de ventilação (incluindo volume controlado com hipercaipnia permissiva e ventilação independente) e de terapêutica antibiótica correcta, o doente veio a falecer ao 8º dia de internamento, em falência múltipla de órgãos.

Foi pedida autópsia cujo resultado se transcreve no Quadro 5.

## Discussão

Como se sabe, a FEN é uma doença infecciosa provocada pela *Rickettsia conorii* e transmitida ao homem pela mordedura da carraça. Ocorre sobretudo entre os meses de Julho e Setembro (± 90% dos casos), atinge mais o sexo masculino (60%), não havendo preferência por qualquer grupo etário. Na Europa, a maior incidência verifica-se nos países da bacia mediterrânica onde se tem registado um número crescente de casos descritos nos últimos 15 anos, acompanhados por um aumento da gravidade<sup>1,2,3</sup>.

Após a mordedura da carraça infectada, há uma fase de bacteriemia a que se segue a fixação da *Rickettsia* nas células do endotélio vascular, onde se multiplica, e que dá origem a fenómenos inflamatórios locais traduzidos por isquemia dos capilares da pele e vísceras e aumento da permeabilidade vascular. Trata-se, portanto, duma vasculite generalizada, responsável pelas manifestações clínicas da doença. Como já referido, têm sido descritos vários casos de FEN com uma evolução considerada "maligna" por muitos autores. Caracterizam-se por uma apresentação clínica mais ou menos típica, seguida de complicações multi-órgãos. O aparecimento de complicações como o coma, a insuficiência renal e a dificuldade respiratória é fatal em cerca de 50% dos casos. Do ponto de vista laboratorial, é muito variável, estando descrita uma evolução, no tempo, dos valores das plaquetas (trombocitopenia inicial) e dos leucócitos (leucopenia, seguida de leucocitose com neutrofilia). É habitual a elevação das transaminases e da desidrogenase láctica. O aparecimento de hiponatremia e de hipocalcemia está associado a um mau prognóstico<sup>4,5,6,7,8,9,10,11</sup>.

Factores considerados predisponentes para uma maior gravidade da doença incluem a idade avançada, o alcoolismo, a existência de doenças subjacentes (diabetes *mellitus*, neoplasias, deficiência de glicose-6-P-desidrogenase, p.e.) e o tratamento prévio com sulfamidas. Importante é o atraso na instituição da terapêutica adequada, verificando-se que o tratamento precoce pode evitar uma evolução desfavorável. Recentemente, tem sido também discutida a eventual relevância da virulência das estirpes infectantes, como factor condicionante do prognóstico.

O diagnóstico da doença baseia-se principalmente na clínica, epidemiologia e serologia. Em centros especializados e com carácter experimental, é possível fazer-se o diagnóstico directo pelo isolamento da *Rickettsia* no plasma ou na biópsia cutânea, obtendo-se o resultado em 48 horas.

Quanto à terapêutica, consideram-se as tetraciclina como fármacos de 1ª linha, sendo a doxiciclina particularmente eficaz na dose de 200 mg / dia, no adulto, durante 3 a 5 dias em casos normais. No caso de alergia ou contra-indicação, poderá optar-se pelo cloranfenicol, que é muito eficaz quando há envolvimento pulmonar (pela boa penetração neste órgão), ou por uma quinolona (ciprofloxacina, p.e.)<sup>12,13</sup>.

No caso apresentado, o quadro de febre, calafrios e mialgias, seguido 3 dias depois pelo aparecimento de um *rash* generalizado não poupando as regiões palmo-plantares, era muito sugestivo de se tratar de uma FEN, havendo também uma epidemiologia favorável. Inicialmente, não foi encontrada a *tâche noire* — que não é obrigatória e pode ser confundida com escoriação ou furúnculo — e o doente manifestava essencialmente um intenso quadro colestativo, pouco habitual nesta situação. Uma vez que estava apirético, optou-se por não medicar de imediato até esclarecer a situação. Com efeito, o tratamento prévio com antibiótico poderia estar na origem de uma toxidermia, justificando as alterações cutâneas e hepáticas. Não podíamos também excluir outras doenças infecciosas, nomeadamente a febre Q, a leptospirose ou uma infecção por vírus. Foi ainda considerada como hipótese a existência de uma patologia das vias biliares, que se manifestasse após o síndrome febril.

A primeira ecografia abdominal veio confundir o quadro, razão por que foi repetida dois dias depois, não se confirmando as alterações inicialmente descri-

tas. Entretanto, com os dados existentes, mantiveram-se como hipóteses de diagnóstico a FEN (apresentando uma evolução mais “maligna” que o habitual), *versus* a existência de uma outra patologia hepatobiliar associada, visto que houve o ressurgimento da febre e a acentuação do exantema com tonalidade púrpura (sinal de mau prognóstico).

O aparecimento de ferveores crepitantes em ambas as bases pulmonares ao 7º dia de internamento, num doente acamado e febril há vários dias e sem semiologia de dificuldade respiratória, foi interpretado como devido a estase. Dois dias depois, quando surgiu o quadro de insuficiência respiratória, foi reavaliada a situação, tendo em vista a actuação terapêutica. Interpretámos o quadro como uma SDRA; podia corresponder a uma só doença, integrando-se no processo inicial (por vasculite), ou existir uma infecção respiratória sobreposta à doença de base. A instituição de corticoterapia foi ponderada, optando-se por não a iniciar. *A posteriori*, já na UCIP, foi isolado *Staphylococcus aureus* metilina-sensível nas secreções brônquicas, que pensamos não ter estado na origem deste quadro.

Tendo em consideração os aspectos acima referidos e na ausência de outros factos conclusivos, pensamos que se tratou de uma forma grave de vasculite generalizada, manifestada por um sucessivo e rápido atingimento dos vários órgãos, facto confirmado na autópsia. Entretanto, a incontestável subida do título de anticorpos anti-*Rickettsia conorii* (técnica de IFI) é critério suficiente para afirmar o diagnóstico de FEN.

## Bibliografia

- Walker DH, Raoult D. *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group *Rickettsiae* (Rocky Mountain Spotted Fever and other spotted fevers): 164. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone. 1995: 1721-1727.
- Raoult D. Fièvre boutonneuse méditerranéenne: épidémiologie, étiologie, diagnostic, principes du traitement. Rev Prat 1990; 40: 1989-1991.
- Creus FB, Arenas EE, Espín TM, Urzainqui SU, Cueto FB, Porta FS. Fiebre botonosa mediterránea: Estudio de 246 casos. Med Clin (Barc) 1991; 96:121-125.
- Carmo G, Caixeiro IS, Uva AS, Paiva JED. Febre Escaro-Nodular: actualização e análise retrospectiva de 231 casos. Rev Port D Infec 1981; 1: 13-28.
- Soriano V, Sabria M, Davins J, Manterola JM. Complicaciones en la fiebre botonosa mediterránea: estudio prospectivo de 78 pacientes. Rev Clin Esp 1989; 184: 459-463.
- Ibanez-Nola J, Arnau D, Knobel H, Cucurull J. Fiebre botonosa del Mediterráneo: formas de presentación y complicaciones poco frecuentes. A propósito de dos casos. Rev Clin Esp 1993; 192: 461-462.
- Rios JJ, Díaz CSJ, Aguilar J, Gonzalez CR. Fiebre botonosa mediterránea de evolución fatal. Med Clin Barc 1992; 98: 355.
- Fernandez BA, Zancada DEF, Roldan MA, Jimenez JJ, Agulla BA. Fiebre botonosa con afección pulmonar. Rev Clin Esp 1990; 186: 361-362.
- Lopez RA, Jerez V, Garcia LA, Rebollo J, Julia JA. ARDS associated with boutonneuse fever. Chest 1989; 95: 924-925.
- Escolar F, Samperiz AL, Rubio MT, Alonso JL. Edema pulmonar no cardiogénico asociado a fiebre botonosa. Med Clin 1992; 98: 517.
- Castella X, Villar T, Badal J et al.. Fiebre botonosa mediterránea maligna. Shock séptico de origen desconocido? Rev Clin Esp 1991; 188: 199-201.
- Brouqui P, Rousseau MC, Drancourt M, Raoult D. Traitement des rickettsioses eruptives. Revue de la littérature de la microbiologie a la clinique. Bull Soc Pathol Exot 1993; 86: 336-341.
- Yebenes DG, Jimenez TJ, Gonzalez BA, Dorado PS. Fiebre botonosa mediterránea. Influencia de la duración del tratamiento con doxiciclina. Rev Clin Esp 1990; 186: 309-310.