

Meningite Asséptica por *Rickettsia conorii*: Importância da Repetição do Doseamento dos Títulos de Anticorpos

Aseptic Meningitis Caused by Rickettsia conorii: Importance of Repeat Dosing of Antibody Titers

Ana Paula Pacheco¹, Joana Sotto Mayor¹, Margarida Robalo¹, Ricardo Pinto Alves², Sofia Esperança¹

Autor Correspondente:

Ana Paula Cruz Pacheco [ana_paulapacheco@hotmail.com]
Rua José Ferreira Alves, N°21, 3° frente, 4710-915 Gualtar, Braga, Portugal

RESUMO

A infeção por *Rickettsia conorii* é uma etiologia rara de meningite asséptica: inflamação das leptomeninges sem isolamento de agente no líquido cefalorraquidiano e com quadro clínico benigno. Os autores descrevem o caso clínico de mulher de 63 anos que recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de cefaleias, febre, náuseas, vômitos, mal-estar-geral e alterações cutâneas. Ao exame físico apresentava exantema maculopapular, rigidez da nuca e Brudzinski's positivo. Anticorpos anti-*Rickettsia conorii* IgM negativo e IgG positivo (+). Punção lombar com *liquor* transparente, pleocitose de predomínio neutrofílico (72%), proteinorráquia de 0,76 g/dL e glicorráquia de 59,0 mg/dL, com quociente glicose *liquor*/soro de 0,45. Internada por quadro clínico e analítico de meningite. Por etiologia provável de *rickettsiose* foi medicada empiricamente com doxiciclina com boa evolução clínica. Repetiu-se doseamento de Ac. anti-*Rickettsia*: IgM positiva (++) e IgG positiva (+++) para *Rickettsia conorii*, tendo tido alta após resolução completa da sintomatologia, sem sequelas.

PALAVRAS-CHAVE: Anticorpos Antibacterianos; Febre Escaro-Nodular; Meningite Asséptica; *Rickettsia conorii*; Testes Sorológicos

1. Serviço de Medicina Interna, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 2. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Recebido: 12/10/2016 - Aceite: 25/10/2016

ABSTRACT

Rickettsia conorii infection is a rare aetiology to aseptic meningitis: inflammation of the meninges without agent isolation on cerebral spinal fluid. The authors describe the case of a 63 years old woman with headache, fever, nausea, vomiting, malaise and skin changes. On physical examination with maculopapular rash, stiff neck and positive Brudzinski's sign. IgM antibodies against *Rickettsia conorii* were negative and IgG were positive (+). Lumbar puncture was performed with clear cerebrospinal fluid (CSF), pleocytosis with 72% neutrophil, 0.76 g/dL of proteins and 59.0 mg/dL of glucose (with 0.45 ratio CSF/plasma). The woman was hospitalized with presumable meningitis. Treatment to rickettsiosis was empirically initiated with doxycycline and a clinical improvement was registered. A second dosing of anti-*Rickettsia* IgM antibody was positive (++) as well as the IgG (+++). The patient was discharged after complete resolution of symptoms without sequelae.

KEYWORDS: Antibodies, Bacterial; Boutonneuse Fever; Meningitis, Aseptic; *Rickettsia conorii*; Serologic Tests

INTRODUÇÃO

A febre escaro-nodular, zoonose endêmica em Portugal, caracteriza-se por sazonalidade estival e evolução normalmente benigna. Foi reconhecida pela primeira vez por Ricardo Jorge em 1930,¹ e é uma doença de declaração obrigatória.²

O agente etiológico da febre escaro-nodular é a *Rickettsia conorii*, do género *Rickettsia*, bactéria intracelular obrigatória com estrutura semelhante a um bacilo gram-negativo, embora fracamente corada por Gram. Infeta predominantemente as células endoteliais, lesando-as e causando extravasamento vascular.³

O género *Rickettsia* divide-se taxonomicamente em dois grupos, o do tifo, e o grupo das febres exantemáticas, onde se encontram as estirpes responsáveis pela febre escaro-nodular em Portugal: *Rickettsia conorii malish* e a estirpe *Israeli tick typhus*, isolada em Portugal em 1997, anteriormente apenas tinha sido isolada em Israel. Na área do mediterrâneo o ixodídeo *Rhipicephalus sanguineus* (carraça do cão) é o principal vetor e reservatório da *Rickettsia conorii*.²

O diagnóstico da febre escaro-nodular, após período de incubação de 3 a 7 dias, é habitualmente clínico: tríade clássica de febre, exantema maculopapular não pruriginoso, nos membros inferiores com disseminação posterior para todo o corpo, incluindo palma das mãos e plantas dos pés, e escara de inoculação ou *tache noir*, normalmente nas pregas inguinais, regiões retroauriculares, submamárias ou periumbilical.^{3,4}

As alterações laboratoriais são inespecíficas, sendo as mais frequentes, elevação das aminotransferases, trombocitopenia e hiponatrémia.⁴ O diagnóstico é feito por imunofluorescência indireta, doseando-se os títulos de anticorpos para a *Rickettsia conorii*. É recomendado que esse doseamento seja feito com 7 a 10 dias de intervalo, pois precocemente pode ser negativo.⁴

A antibioterapia instituída deverá atingir níveis terapêuticos intracelulares, sendo as tetraciclinas, nomeadamente a doxiciclina, a opção de primeira linha. Em caso de contraindicadas, as fluoroquinolonas, o cotrimoxazol e alguns macrólidos (claritromicina) são alternativas.^{3,4} O tratamento deve ter a duração média de 10 dias. A profilaxia antibiótica após a picada do vetor não está aconselhada, devendo-se apenas fazer tratamento sintomático.⁵

Meningite asséptica, inflamação das leptomeninges sem isolamento de agente no líquido cefalorraquidiano (LCR),⁶ cursa normalmente com evolução benigna e autolimitada com baixa morbidade e mortalidade.⁷ Esta patologia tem a sua maior incidência na infância mas pode ocorrer em todas as idades, é três vezes mais comum nos homens e não há diferença na incidência em termos raciais.⁶

A etiologia mais frequente é o enterovírus, até 90% dos casos, a frequência é mais elevada nos meses de verão e outono. Outros vírus como *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, *Epstein-Barr*, *VIH* e *Influenza* também devem ser considerados,⁷ assim como outras etiologias infecciosas (bactérias, nomeadamente *Rickettsia conorii*, fungos ou parasitas) ou não infecciosas, como doenças sistémicas, fármacos ou neoplasias.⁶

Clinicamente a meningite asséptica pode apresentar-se com quadro clínico típico de meningite bacteriana, contudo, comumente tem uma apresentação mais ténue com evolução benigna.⁸ O LCR apresenta glicose e cloretos dentro da normalidade, ligeiro aumento das proteínas, até 1 g/L, pleocitose com predomínio, nas primeiras 40 h, de polimorfonucleares, e posteriormente de mononucleares. A coloração Gram é normalmente negativa, sendo a reação de polimerase em cadeia (PCR) o teste mais sensível e específico para identificação de DNA ou RNA viral.^{7,8}

CASO CLÍNICO

Mulher de 63 anos de idade, caucasiana, casada, empregada doméstica, residente em meio rural em casa própria com condições sanitárias apropriadas. Negava história de contacto prévio com animais, viagens ao estrangeiro, consumo de substâncias ilícitas, alimentos mal cozinhados ou não pasteurizados. Referia contacto sexual apenas com o marido. Sem antecedentes médicos ou cirúrgicos relevantes e sem medicação habitual ou toma prévia exagerada de fármacos ou produtos naturais. Recorreu ao Serviço de Urgência (SU), em setembro, por quadro de cefaleia, febre, náuseas, vômitos e mal-estar-geral associado a exantema generalizado com agravamento progressivo desde há 5 dias. Ao exame físico sem alteração do estado de consciência, hemodinamicamente estável, temperatura auricular 37,5°C e exantema maculopapular no tronco e membros com atingimento de palmas e plantas. Rigidez da nuca e Brudzinski's positivos. Do estudo analítico disponível no SU a destacar subida da proteína C-reativa para 56,60 mg/dL, LDH 622 U/L e AST 522 U/L e ALT de 378 U/L (Tabela 1).

Tomografia computadorizada de crânio normal. Punção lombar, em decúbito lateral esquerdo, com pressão de abertura de 20 cmH₂O, *liquor* transparente, pleocitose de predomínio neutrofílico (72%), proteinorráquia de 0,76 g/L e glicorráquia de 59,0 mg/dL, com quociente glicose *liquor*/soro de 0,45 (Tabela 2).

Perante a sintomatologia descrita, assim como pelas características do *liquor*, assumiu-se meningite infecciosa de etiologia não esclarecida uma vez que a doente não tinha história epidemiológica que pudesse indicar meningite medicamentosa ou associada a doença sistémica. No Serviço de Urgência foi iniciado empiricamente ceftriaxone 2 g de 12/12 h intravenoso (i.v.), ampicilina 1 g de 6/6 h i.v., aciclovir 600 mg 8/8h i.v. e doxiciclina 100 mg 12/12h i.v. com posterior internamento no Serviço de Medicina Interna.

Durante o internamento verificou-se melhoria clínica e analítica com resolução progressiva do exantema. Após 48 h, serologias infecciosas negativas para patologia aguda e Ac. Anti-*Rickettsia conorii* IgM negativo e IgG positivo (+) (Tabela 3).

LCR, exame microbiológico, pesquisa de antígenos capsulares, imunologia vírica e VDRL negativos (Tabela 4). Nesta fase foi retirada toda a terapêutica empírica anteriormente instituída, mantendo-se apenas a doxiciclina que a doente cumpriu durante 14 dias. Foram repetidos ao oitavo dia de internamento os Ac. anti-*Rickettsia*: IgM positiva (++) e IgG positiva (+++) para *Rickettsia conorii*. Hemoculturas negativas. A doente foi reavaliada em

TABELA 1. Estudo analítico efetuado no Serviço de Urgência.

		Valores de referência
Hemoglobina	12,6 g/dL	13,5 – 17,0 g/dL
Leucócitos	5900/uL, sem neutrofilia	4,0 – 11,0 10*3/uL
Plaquetas	230000/uL	150 – 400 10*3/uL
Creatinina	0,6 mg/dL	0,7 – 1,20 mg/dl
Ureia	34 mg/dL	15 – 39 mg/dL
K ⁺	4,6 mmol/L	3,5 – 5,1 mmol/L
Na ⁺	141 mmol/L	136 – 145 mmol/L
AST	522 U/L	15 – 37 U/L
ALT	378 U/L	12-78 U/L
Fosfatase alcalina	67 U/L	45 – 117 U/L
Bilirrubina total/direta	0,34 mg/dL / 0,14 mg/dL	0,1 – 1,0 mg/dL / 0 – 0,3 mg/dL
LDH	622 U/L	87 – 241 U/L
CK total	46 U/L	39 – 308 U/L
Mioglobina	39 ng/mL	16 – 116 ng/mL
Proteína C-reativa	56,60 mg/L	< 3,0 mg/L

consulta externa um mês após a alta, apresentando-se sem sintomatologia ou sequelas.

DISCUSSÃO

Quando estamos perante sintomas característico de meningite, por vezes torna-se difícil fazer o diagnóstico diferencial entre meningite bacteriana ou vírica.⁹ Para isso é essencial a realização de punção lombar com análise das características do *liquor*.⁷ O diagnóstico de meningite asséptica é estabelecido ao não se isolar nenhum micro-organismo no LCR colhido.¹⁰ A literatura aponta como possível exame laboratorial a ser usado para diferenciar meningite asséptica de bacteriana o lactato do líquido cefalorraquidiano. Este apresenta uma alta sensibilidade e especificidade, com um *cut-off* de 35 mg/dL para fazer essa distinção, tanto em crianças como em adultos, sendo, contudo, menos sensível se já tiver sido instituída antibioticoterapia antes da colheita da amostra.⁹

Sabe-se que a etiologia da meningite asséptica em mais de 90% dos casos é vírica, contudo, e contextualizando a epidemiologia, a clínica e o exame físico do caso relatado foram colocadas outras hipóteses para o possível agente etiológico, nomeadamente a *Rickettsia conorii*, que deve sempre fazer parte do diagnóstico diferencial de meningite asséptica nas zonas endémicas,¹⁰ como é o caso de Portugal.

De referir que embora a incidência da *Rickettsia conorii* esteja aumentada nos meses de verão, as condições cli-

TABELA 2. Características do LCR no Serviço de Urgência.

Aspecto	Valores de referência	
	Límpido e incolor	Límpido e incolor
Eritrócitos	400/ μ L	0/ μ L
Células	78/ μ L (linfócitos 4%; neutrófilos 72%; monócitos 24%)	0 - 5/ μ L
Pressão de abertura	20 cmH ₂ O	5 - 20 cmH ₂ O (decúbito lateral)
Proteínas	0,76 g/L	40 - 70 g/L
Glicose	59 mg/dL	40 - 70 mg/dL
Quociente glicose liquor/soro	0,45	
Cloretos	128 mmol/L	115 - 130 mmol/L

TABELA 3. Serologias infecciosas obtidas durante o internamento.

Serologias Infecciosas no Internamento	2º DIA	10º DIA
AC. ANTI-RICKETTSIAS		
<i>Rickettsia conorii</i> IgG	Positivo (+)	Positivo (+++)
<i>Rickettsia conorii</i> IgG	Negativo	Positivo (++)
AC. ANTI-Coxiella burnetti		
IgG	Negativo	
IgM	Negativo	
ANTI VIH I/II	Negativo	
ANTI CMV		
IgG	Positivo	
IgM	Negativo	
VDRL	Negativo	
EBV Viral Capside		
ANTIGEN		
IgG	Positivo	
IgM	Negativo	
Anti-Borrelia	Negativo	

TABELA 4. Estudo microbiológico do LCR.

Líquido cefalorraquidiano	
Exame microbiológico	Negativo
DNA do Vírus Varicela Zooster	Negativo
DNA Herpes Simples I e II	Negativo
DNA Herpes 6	Negativo
DNA Citomegalovírus	Negativo
DNA do Vírus Epstein-Barr	Negativo
RNA Enterovírus/Cox/Echovírus	Negativo

máticas em algumas regiões de Portugal permitem que o vetor se mantenha vivo, podendo transmitir o agente durante todo o ano.¹¹

A doente tinha febre e exantema maculopapular, não-pruriginoso, com atingimento da planta dos pés e palma das mãos, dois dos componentes da tríada clássica da febre escaro-nodular.³ Não foi observada escara de inoculação, achado, segundo alguns autores, presente em 30 a 70% dos casos,¹¹ ou, aquele mais frequentemente ausente, segundo outros.³ Há referências que apontam para uma diferença significativa da apresentação da *tache noir* conforme a estirpe infetante, apontando-se que na infeção pela estirpe *Israeli tick typhus* só 3% dos casos apresentam escara. São também descritos, conforme a estirpe presente, diferentes quadros clínicos, com manifestações mais ou menos exuberantes. Aponta-se a *Israeli tick typhus* como aquela que causa manifestações mais ténues.¹⁰ Contudo, ainda não foi completamente esclarecido se há diferença entre as estirpes ou se estão implicados outros fatores adicionais para a presença de doença grave ou não.¹¹

A infeção por *Rickettsia conorii* pode assumir formas graves de patologia como choque, coagulação intravascular disseminada, insuficiência respiratória e renal ou necrose tecidual. Há autores que apontam grupos de risco suscetíveis a este tipo de complicações como os idosos, os diabéticos, os alcoólicos, os doentes com deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase e aqueles com insuficiência cardíaca.⁴

O método mais específico para a deteção de infeção aguda por *Rickettsia* é a sua deteção direta com isolamento e/ou imunodeteção em biópsias da pele ou amplificação do DNA, técnicas são de difícil execução, sendo, portanto, os métodos indiretos, nomeadamente a imunofluorescência indireta, com doseamento dos títulos de anticorpos para *Rickettsia conorii* o método recomendado. A prova de Weil-Félix tem baixa sensibilidade e especificidade, sendo já pouco utilizada.²

CONCLUSÃO

A meningite asséptica constitui um desafio diagnóstico, tanto na sua suspeição como na descoberta do fator etiológico. É essencial o enquadramento clínico, físico e laboratorial de forma a melhor dirigir o tratamento. No caso descrito, a doente apresentava clínica sugestiva de febre escaro-nodular, o que nos levou a suspeitar da *Rickettsia conorii*. Inicialmente, os títulos de anticorpos anti-*Rickettsia* eram negativos, mas perante a possibilidade de uma infeção por *Rickettsia conorii*, mesmo que anticorpos inicialmente negativos, deve-se repetir o do-

seamento dos títulos de anticorpos 7 a 10 dias depois, uma vez que pode ocorrer seroconversão, tal como no caso relatado.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

REFERÊNCIAS

1. Jorge R. La fièvre exanthématique (fièvre escharo-nodulaire) et son apparition au Portugal. *J Lisboa Med.* 1930;7:433-54.
2. De Sousa R, Nóbrega S, Bacellar F, Torgal J. Sobre a realidade da febre escharo-nodular em Portugal. *Act Med Port.* 2003;16:429-36.
3. Louro E, Campos A, Leitão J. Febre escharo-nodular: uma zoonose benigna? *Rev Soc Port Med Interna.* 2006;13:14-18.
4. Antón E, Font B, Muñoz T, Sanfeliu I, Segura F. Clinical and laboratory characteristics of 144 patients with mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:126-8.
5. Alioua Z, Bourazza A, Lamsyah H, Erragragui Y, Boudi O, Karouach K, et al. Manifestations neurologiques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne: à propos de quatre observations. *Rev Méd Interne.* 2003;24:824-9.
6. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:272-7.
7. Shelburne C, Statler M. Meningitis: Distinguishing the benign from the serious. *JAAPA.* 2008;21:54-9.
8. Woo ML, Leung JW, French GL. Rickettsial infection presenting as culture-negative meningitis. *Postgrad Med J.* 1998;64:614-6.
9. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis. *J Infect.* 2011;62:255-62.
10. Agüero G, Davenport M, Del Valle M, Gallegos P, Kannemann AL, Bokser V, et al. Validación de una regla de predicción clínica para diferenciar meningites bacteriana de meningites asséptica. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108:40-4.
11. Ribeiro A, Pereira A, Carmona H, Boaventura JL, Febre escharo-nodular: Doença benigna? *Rev Port Doenças Infec.* 1999;22:17-21.