

CAS CLINIQUE/CLINICAL CASE

Un cas de syndrome de Guillain-Barré dû à une infection par *Rickettsia conorii* en TunisieA case of Guillain-Barré syndrome due to infection with *Rickettsia conorii* in Tunisia

Yosr BEN TAHER, Rania AMMAR*, Mabrouk BAHLOUL, Chokri BEN HAMIDA

RÉSUMÉ **Introduction.** La fièvre boutonneuse méditerranéenne, causée par *Rickettsia conorii*, est une infection endémique dans le bassin méditerranéen, transmise principalement par les tiques. L'association entre cette infection et le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est rare.

Observation. Nous rapportons le cas d'un patient tunisien de 29 ans, sans antécédents médicaux, présentant une quadriplégie flasque évoluant vers une détresse respiratoire, associée à une fièvre persistante et une hépatosplénomégalie. Le diagnostic de SGB sous sa forme axonale motrice aiguë, a été confirmé par électroneuromyogramme et l'infection à *R. conorii* par la sérologie. Le traitement par immunoglobulines et doxycycline a conduit à une amélioration clinique progressive.

Conclusion. Ce cas souligne l'importance de penser à l'infection à *R. conorii*, devant un SGB associé à des signes systémiques en particulier dans un pays endémique comme la Tunisie.

Mots clés: Fièvre boutonneuse méditerranéenne, *Rickettsia conorii*, Polyradiculonévrite aiguë, Syndrome de Guillain-Barré, Tique, Tunisie, Afrique du Nord

ABSTRACT **Introduction.** Mediterranean spotted fever is an infection caused by *Rickettsia conorii* that is endemic to the Mediterranean basin. It is mainly transmitted by ticks. The association between this infection and Guillain-Barré syndrome (GBS) is uncommon.

Observation. We present the case of a 29-year-old Tunisian patient with no prior medical conditions who presented with flaccid quadriplegia that progressed to respiratory distress. This was accompanied by persistent fever and hepatosplenomegaly. Acute motor axonal GBS was diagnosed through electroneuromyography, and *R. conorii* infection was diagnosed through serology. Treatment with immunoglobulins and doxycycline led to gradual clinical improvement.

Conclusion. This case underscores the importance of considering *R. conorii* infection in patients with GBS presenting with systemic symptoms, especially in endemic regions like Tunisia.

Key Words: Mediterranean spotted fever, *Rickettsia conorii*, Acute polyradiculoneuritis, Guillain-Barré syndrome, Tick, Tunisia, North Africa

Introduction

L'infection à *Rickettsia conorii* est endémique dans le bassin méditerranéen, où elle est appelée la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) [11,16]. C'est une infection transmise principalement par la tique du chien *Rhipicephalus sanguineus* [11,16]. Dans la littérature, l'association du syndrome de Guillain-Barré (SGB) ou de la polyradiculonévrite aiguë avec l'infection à *R. conorii* est exceptionnelle [15]. Quelques cas ont néanmoins été décrits dans la littérature [4,5,10,12,16]. Nous rapportons un cas d'une infection à *R. conorii* associée au SGB en Tunisie.

Observation

Monsieur MA, âgé de 29 ans, originaire du sud de la Tunisie, sans antécédents médicaux notables, est agriculteur et éleveur de moutons. Il ne possède pas de chien lui-même mais ses voisins en détiennent un. Il a été hospitalisé initialement dans le service de neurologie pour une paraplégie flasque. Son histoire de la maladie remonte à 11 jours avec apparition d'une fièvre chiffrée à 40°C traitée initialement par des antipyrétiques prescrits par son médecin généraliste. L'évolution a été marquée par l'installation d'une quadriplégie flasque 10 jours après le début de la fièvre, avec installation concomitante de troubles de la déglutition. Deux jours après, une détresse respiratoire a nécessité une prise en charge en réanimation et une ventilation mécanique. L'examen en réanimation a montré un patient fébrile à 39°C, une pression artérielle à 120/80 mm Hg, un pouls dissocié avec 84 battements par minute. L'examen abdominal objectivait une hépatosplénomégalie, avec une flèche hépatique mesurée à 19 cm et une flèche splénique à 18 cm. L'examen neurologique montrait une tétraplégie flasque avec abolition des réflexes ostéotendineux. Il n'y avait pas de lésion d'escarre ni d'éruption cutanée. L'analyse du liquide céphalorachidien a montré une cytologie à 5 éléments de la lignée blanche, une glycorachie à 3,8 mmol/l (rapport glycorachie/glycémie sanguine = 0,67), une protéinorachie à 0,26 g/l. L'électroneuromyogramme révélait une forme axonale motrice pure du SGB. L'IRM médullaire était sans anomalie. Le patient a reçu une cure d'immunoglobulines G (IgG) à raison d'une dose de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours soit 30 g/j.

Le bilan biologique montrait une anémie inflammatoire (hémoglobine à 6,1 g/dl, hypochrome microcytaire aréogénérative, volume globulaire

Introduction

Infection with *Rickettsia conorii* is endemic to the Mediterranean basin, where it is known as Mediterranean spotted fever (MSF). This infection is primarily transmitted by the dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* [11,16]. The association of Guillain-Barré syndrome (GBS) or acute polyradiculoneuritis with *R. conorii* infection is rare in the literature [15]. However, a few cases have been reported [4,5,10,12,16]. Here, we present a case of *R. conorii* infection associated with GBS in Tunisia.

Observation

Mr. MA is a 29-year-old farmer and sheep breeder from southern Tunisia with no significant medical history. He does not own a dog, but his neighbors do. He was initially hospitalized in the neurology department with flaccid paraplegia. Eleven days prior, he developed a fever of 40°C, which was initially treated with antipyretics prescribed by his general practitioner. Ten days after the onset of fever, he developed flaccid quadriplegia and swallowing disorders. Two days later, he required intensive care and mechanical ventilation due to respiratory distress. Upon examination in the ICU, the patient had a fever of 39°C, a blood pressure of 120/80 mmHg, and a dissociated pulse of 84 beats per minute. An abdominal examination revealed hepatosplenomegaly, with a liver span of 19 cm and a spleen span of 18 cm. A neurological examination revealed flaccid quadriplegia and loss of deep tendon reflexes. There were no pressure sores or skin rashes. Analysis of the cerebrospinal fluid revealed a white blood cell count of 5, a glucorachia of 3.8 mmol/L (with a glucorachia-to-blood glucose ratio of 0.67), and a proteinorachia of 0.26 g/L. The electroneuromyogram revealed a pure motor axonal form of GBS. The spinal cord MRI showed no abnormalities. The patient received a five-day course of intravenous immunoglobulin (IVIG) at a dose of 0.4 g/kg/day, or 30 g/day.

Laboratory tests revealed inflammatory anemia (hemoglobin of 6.1 g/dL, hypochromic microcytic regenerative anemia, a mean corpuscular volume of 67 fL, 50,400 reticulocytes/mm³, low serum iron of 5 µmol/L, and normal ferritin of 280 ng/mL), 4,300 white blood cells/mm³, and elevated C-reactive protein of 77 mg/L. A chest X-ray revealed basal interstitial syndrome. Serology tests for atypical organisms (*Coxiella*,

moyen à 67 fl, réticulocytes à 50 400/mm³, un fer sérique bas à 5 µmol/l et une ferritinémie normale à 280 ng/ml), des globules blancs à 4 300 leucocytes/mm³ et une protéine C-réactive élevée à 77 mg/l. La radiographie thoracique révélait un syndrome interstitiel basal. Les sérologies des germes atypiques (*Coxiella*, *Mycoplasma*, *Legionella*) étaient négatives, ainsi que les sérologies de Wright, *Bartonella*, hépatites virales B et C et VIH et la sérologie du West Nile. La sérologie pour *R. conorii* par immunofluorescence indirecte montrait une réponse IgM positive (> 1/512) (valeur normale < 1/128) et IgG < 1/128 (négative). Le patient a été traité par doxycycline à la dose de 200 mg/j pendant 14 jours, avec une apyrexie obtenue dès le début du traitement. Un contrôle sérologique après 15 jours révélait une élévation significative des IgM pour *R. conorii* à 1/2048 avec des IgG toujours négatives. L'évolution clinique était favorable avec un sevrage de la ventilation mécanique sur canule de trachéotomie et une récupération progressive de sa motricité surtout au niveau des membres supérieurs. Il était autorisé à sortir après 34 jours d'hospitalisation en réanimation après décanulation, avec des séances de kinésithérapie. Aucun contrôle sérologique n'a été fait après la sortie de l'hôpital.

Discussion

Nous décrivons le premier cas de SGB en lien avec une FBM à *R. conorii* en Tunisie. L'infection à *Rickettsia* est souvent transmise par des tiques du chien de l'espèce *Rh. sanguineus* [1,11], en particulier dans les zones endémiques comme le bassin méditerranéen, l'Afrique du Nord et le Maghreb [11,15]. La Tunisie est une zone endémique. La première description de *Rickettsia* en Tunisie a été faite par Conor et Brush en 1925 [8]. À notre connaissance, aucune étude tunisienne récente n'a porté sur la FBM. Dans une série algérienne (de 2012 à 2014), dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 310 patients ayant présenté une fièvre éruptive ont été colligés. Le diagnostic de rickettsiose par la sérologie par immunofluorescence indirecte (IFI) a été confirmé chez 144 patients (46,5 %). Il s'agissait de *R. conorii* dans 127 cas (65,1 %), de *R. felis* dans 18 cas (9,2 %) et de *R. typhi* dans 5 cas (2,6 %) [2].

La FBM se manifeste par une fièvre prolongée comme chez notre patient, une éruption cutanée maculo-papuleuse pouvant toucher la paume des mains et la plante des pieds, une escarre d'inoculation et des signes systémiques tels qu'une

Mycoplasma, and *Legionella*) were negative. So were Wright serology and tests for *Bartonella*, viral hepatitis B and C, HIV and the West Nile virus. Indirect immunofluorescence serology for *R. conorii* showed a positive IgM response (>1/512) (normal value <1/128) and negative IgG (<1/128). The patient was treated with doxycycline at a dose of 200 mg per day for 14 days and became afebrile from the start of treatment. A serological check after 15 days revealed a significant increase in *R. conorii* IgM to 1/2,048, while IgG remained negative. The patient had a favorable clinical course, weaning from mechanical ventilation via tracheostomy tube, and gradual recovery of motor function, especially in the upper limbs. The patient was discharged from intensive care after 34 days, having undergone extubation and physical therapy sessions. No serological tests were performed after he was discharged.

Discussion

We present the first reported case of GBS associated with MSF caused by *R. conorii* in Tunisia. *Rickettsia* infection is often transmitted by dog ticks of the *Rh. sanguineus* species [1,11], particularly in endemic areas such as the Mediterranean basin, North Africa, and the Maghreb [11,15]. Tunisia is an endemic area. *R. conorii* was first described in Tunisia by Conor and Brush in 1925 [8]. To our knowledge, no recent Tunisian studies have focused on MSF. In an Algerian study conducted from 2012 to 2014 in the Tizi Ouzou region, 310 patients with eruptive fever were examined. Rickettsiosis was diagnosed by indirect immunofluorescence (IIF) serology in 144 patients (46.5%). Of those, 127 cases were *R. conorii* (65.1%), 18 were *R. felis* (9.2%), and five were *R. typhi* (2.6%) [2].

MSF typically presents with a prolonged fever and a maculopapular rash that affects the palms and soles. Other symptoms include an inoculation eschar and systemic signs such as hepatosplenomegaly and, less commonly, pneumonia. However, our patient did not have any skin lesions. Rickettsial infections can affect several organs, including the central nervous system [14].

hépatosplénomégalie et plus rarement une pneumopathie [13]. Cependant, chez notre patient, il n'a pas été trouvé de lésion cutanée. L'infection à *Rickettsia* peut affecter plusieurs organes, incluant le système nerveux central [14].

Les manifestations neurologiques les plus courantes signalées dans les infections par les rickettsies sont la méningite, l'encéphalite et l'encéphalomyélite aiguë disséminée [6]. Une paralysie faciale unilatérale [10], une quadriplégie flasque [4], un accident vasculaire [3] ou une perte de la vision [9] peuvent aussi être observés [15].

Le premier cas de SGB secondaire à une infection à *R. conorii* a été décrit en 1999 [5]. Quelques cas dans la littérature ont décrit l'association d'un SGB [5] ou polyradiculonévrite [4,12] avec l'infection par *R. conorii* [7].

Les infections bactériennes, telles que celles causées par *Rickettsia*, peuvent déclencher une réponse inflammatoire systémique susceptible de perturber le système nerveux périphérique [12]. Un mécanisme dysimmunitaire pourrait s'ajouter au mécanisme vasculaire dans le développement de l'atteinte neurologique périphérique [12].

La théorie de mimétisme moléculaire suggère que l'auto-immunité pourrait être stimulée par des antigènes présents à la surface des *Rickettsia*, qui ressembleraient à des structures neuronales, ce qui provoquerait une réponse immunitaire amplifiée, aboutissant à une attaque de la myéline ou des axones des nerfs périphériques [12]. En Tunisie, la méthode diagnostique pratiquée est la sérologie par IFI sur des échantillons de sérum. Elle constitue la technique de référence pour le diagnostic des rickettsioses. La sérologie par immunofluorescence indirecte et surtout la séroconversion est utile pour faire le diagnostic [1,6]. Une élévation des IgM contre *R. conorii* à des taux supérieurs à 1/128 confirme le diagnostic selon les valeurs de notre laboratoire [1]. La cure d'immunoglobulines a utilisé des IgG et non des IgM, ce qui ne peut pas expliquer l'augmentation des IgM observée. Le traitement de référence de la FBM est la doxycycline chez l'adulte (200 mg par jour) [12]. Ce traitement a permis une disparition spectaculaire de la fièvre chez notre patient dès son introduction.

The most common neurological manifestations reported in rickettsial infections are meningitis, encephalitis, and acute disseminated encephalomyelitis [6]. Other manifestations [15] may include unilateral facial paralysis [10], flaccid quadriplegia [4], stroke [3] or vision loss [9].

The first case of GBS secondary to *R. conorii* infection was described in 1999. Several cases in the literature describe the association of GBS or polyradiculoneuritis [4,12] with *R. conorii* infection [7].

Bacterial infections, such as those caused by *Rickettsia*, can trigger a systemic inflammatory response that disrupts the peripheral nervous system [12]. Immune dysregulation could contribute to vascular mechanisms in the development of peripheral neurological damage [12].

The molecular mimicry theory suggests that autoimmunity could be stimulated by antigens on the surface of *Rickettsia* that resemble neuronal structures. This would cause an amplified immune response that attacks the myelin or axons of the peripheral nerves [12]. In Tunisia, the diagnostic method is IIF serology on serum samples. This is the gold standard technique for diagnosing rickettsiosis. Indirect immunofluorescence serology, especially seroconversion, is useful for diagnosis [1,6]. According to our laboratory values [1], an elevation of IgM against *R. conorii* to levels above 1/128 confirms the diagnosis. However, the immunoglobulin treatment used was IgG, not IgM, which cannot explain the observed increase in IgM. The standard treatment for MSF is doxycycline (200 mg per day) for adults [12]. This treatment led to a dramatic disappearance of fever in our patient as soon as it was introduced.

Conclusion

Ce cas clinique met en lumière une association rare mais possible entre une infection à *R. conorii* et le SGB. L'identification précoce de la rickettsiose et la prise en charge appropriée peuvent améliorer le pronostic des formes graves de SGB déclenchées par cette infection.

Consentement éclairé

Nous avons obtenu le consentement oral du patient.

Financement

Aucun financement n'a été nécessaire.

Contributions des auteurs et autrices

Yosr Ben Taher: conception du rapport de cas, prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient, rédaction, révision et validation du manuscrit. Rania Ammar: prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient, rédaction, révision et validation du manuscrit. Mabrouk Bahloul: rédaction, révision et validation du manuscrit. Chokri ben Hamida: rédaction, révision et validation du manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêt

Aucun lien d'intérêt n'a été déclaré.

Auteurs, autrices / Authors

Yosr BEN TAHER (1,2, yoser.bentaher@gmail.com), Rania AMMAR* (1,2), Mabrouk BAHLOUL (1,2, bahloulmab@gmail.com), Chokri BEN HAMIDA (1,2, chokribenhamida@yahoo.fr)

1. Service de réanimation médicale du Centre hospitalo-universitaire (CHU) Habib Bourguiba de Sfax, Tunisie

2. Université de Sfax, Tunisie

Auteur correspondant: rania.ammarayani@gmail.com

Références / References

- Boillat N, Greub G. Approche clinique des rickettsioses. *Rev Med Suisse*. 2007 May 16;3(111):1222-7.
- Bouchaib Hayet. Place des rickettsioses parmi les fièvres éruptives dans la wilaya de Tizi Ouzou. 2019. Thèse de docteur en médecine. Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou.
- Boulahri T, Taous A, Berri MA, Traibi I, Elbenaye J, Rouimi A. Association rickettsiose et infarctus cérébral : une nouvelle observation. *Pan Afr Med J*. 2017 Feb 20;26:80. doi: 10.11604/pamj.2017.26.80.11434.

Conclusion

This clinical case highlights the rare but possible link between *R. conorii* infection and GBS. Early identification of rickettsiosis and proper management can improve the prognosis of severe cases of GBS caused by this infection.

Informed Consent

We obtained the patient's verbal consent.

Funding

No funding was required.

Authors' contributions

Yosr Ben Taher: Designed the case report; managed the patient's diagnosis and treatment; wrote, revised, and validated the manuscript. Rania Ammar: Diagnostic and therapeutic management of the patient; writing, revision, and validation of the manuscript. Mabrouk Bahloul: Writing, revising, and validating the manuscript. Chokri Ben Hamida: Writing, revision, and validation of the manuscript.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest related to this work.

4. Caroleo S, Longo C, Pirritano D, Nisticò R, Valentino P, Iocco M, Santangelo E, Amantea B. A case of acute quadriplegia complicating Mediterranean spotted fever. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007 Jun;109(5):463-5. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.02.007.

5. De Galan BE, van Kasteren BJ, van den Wall Bake AW, Vreugdenhil G. A case of Guillain-Barré syndrome due to infection with *Rickettsia conorii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999 Jan;18(1):79-80. doi: 10.1007/pl00011228.

6. Eldin C, Parola P. Rickettsioses as causes of CNS infection in southeast Asia. *Lancet Glob Health*. 2015 Feb;3(2):e67-8. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70379-1.

7. Evangelista T, Pimentel J, Luis Mde L. Polirradiculonevrites agudas associadas à febre escaro-nodular. *Acta Med Port*. 1994 Jul-Aug;7(7-8):437-9.

8. Kaabia N, Bellazreg F, Hachfi W, Khalifa M, Ghanouchi N, Bahri F, Letaief A. Rickettsial infection in hospitalised patients in central Tunisia: report of 119 cases. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Dec;15 Suppl 2:216-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02139.x.

9. Kahloun R, Gargouri S, Abroug N, Sellami D, Ben Yahia S, Feki J, Khairallah M. Visual loss associated with rickettsial disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014 Oct;22(5):373-8. doi: 10.3109/09273948.2013.848907.
10. Kularatne SAM, Fernando R, Selvaratnam S, Narampanawa C, Weerakoon K, Wickramasinghe S, Pathirage M, Weerasinghe V, Bandara A, Rajapakse J. Intra-aural tick bite causing unilateral facial nerve palsy in 29 cases over 16 years in Kandy, Sri Lanka: is rickettsial aetiology possible? *BMC Infect Dis.* 2018 Aug 22;18(1):418. doi: 10.1186/s12879-018-3338-8.
11. Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, Abdad MY, Stenos J, Bitam I, Fournier PE, Raoult D. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Oct;26(4):657-702. doi: 10.1128/CMR.00032-13. Erratum in: *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan;27(1):166.
12. Rafik R, Hachimi M, Ouarssani A, Haouri M, Rouimi A. Polyradiculonévrite aigüe et infection à *Rickettsia conorii*. *Med Mal Infect.* 2011 Oct;41(10):553-5. doi: 10.1016/j.medmal.2011.07.013.
13. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Oct;10(4):694-719. doi: 10.1128/CMR.10.4.694.
14. Sahni SK, Narra HP, Sahni A, Walker DH. Recent molecular insights into rickettsial pathogenesis and immunity. *Future Microbiol.* 2013 Oct;8(10):1265-88. doi: 10.2217/fmb.13.102.
15. Sekeyová Z, Danchenko M, Filipčík P, Fournier PE. Rickettsial infections of the central nervous system. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019 Aug 29;13(8):e0007469. doi: 10.1371/journal.pntd.0007469.
16. Spengos K, Stouraitis G, Voumvourakis K, Zambelis T, Karandreas N. Motor and sensory polyneuritis with distal conduction failure as uncommon complication of an acute *Rickettsia conorii* infection. *J Neurol Sci.* 2005 Jul 15;234(1-2):113-6. doi: 10.1016/j.jns.2005.03.045.