

FIEBRE MANCHADA GRAVE POR *RICKETTSIA RICKETTSII* EN TURISTA EN EL NOROESTE ARGENTINO

ALFREDO SEIJO¹, SERGIO GIAMPERETTI¹, SONIA M. ORTIZ MAYOR², MARÍA B. GONZÁLEZ³,
EUGENIA S. ORTEGA³, ROSSANA C. GONZÁLEZ²

¹Servicio de Zoonosis, Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina,

²Cátedra de Anatomía Patológica, Hospital Ángel C. Padilla, Universidad Nacional de Tucumán,

³Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de Tucumán, Argentina

Resumen Al quinto día de retirarse del Parque Nacional El Rey, provincia de Salta, Argentina, donde realizó turismo rural, una mujer italiana de 47 años desarrolló un cuadro febril agudo seguido de un exantema petequeal y purpúrico que progresó rápidamente a falla multiorgánica y falleció al sexto día de internación. Existieron referencias a mordeduras por garrapatas y se constató una lesión cutánea similar a la denominada *tache noire*. La autopsia mostró una vasculitis generalizada, ascitis, edema de pulmón, necrosis tubular aguda y necrosis portal centrolobulillar. Se procesó tejido esplénico y hepático con técnica de PCR para *Rickettsia spp.*, basada en la detección del gen *gltA*. El resultado fue positivo. Los amplicones obtenidos fueron secuenciados y los resultados se compararon con las secuencias preestablecidas en el programa BLAST, coincidiendo en un 99% con *R. rickettsii*. La baja sensibilidad del sistema de salud en reconocer la enfermedad y la insuficiente información producida desde los medios relacionados con el turismo, son factores que inciden en el retardo de implementar un tratamiento eficaz y las normas de prevención adecuadas.

Palabras clave: *Rickettsia rickettsii*, *Amblyomma spp.*, garrapatas, fiebre manchada, Parque Nacional El Rey, medicina del viajero

Abstract *Severe spotted fever by Rickettsia rickettsii, in tourist in the Argentine Northwest.* On the fifth day after leaving the *Parque Nacional El Rey*, province of Salta, Argentina, where she made rural tourism, a woman of Italian origin, aged 47, developed an acute fever followed by a petechial and purpuric rash that progressed rapidly to multiorgan failure. She died on the sixth day after hospitalization. There were references to tick bites and a skin lesion similar to *tache noire* was found. The autopsy showed generalized vasculitis, ascites, pulmonary edema, acute tubular necrosis and portal centrilobular necrosis. Spleen and liver tissue were processed for PCR *Rickettsia spp.*, based on the detection of the *gltA* gene. The result was positive. The amplicons obtained were sequenced and the results were compared with the preset sequences on the BLAST program, 99% coinciding with *R. rickettsii*. The low sensitivity of the health system to recognize this disease and the insufficient information generated from tourism-related media are factors that affect the delay to implement effective treatment and appropriate prevention standards.

Key words: *Rickettsia rickettsii*, *Amblyomma spp.*, ticks, spotted fever, *Parque Nacional El Rey*, travel medicine

Las enfermedades rickettsiales se clasifican en cinco grupos, considerando manifestaciones clínicas, relación vector/especie y hallazgos genómicos. El más importante en las Américas, corresponde al de las fiebres manchadas debidas a *Rickettsia rickettsii*¹ y *R. parkeri*^{2,3}, si bien el espectro etiológico es más amplio^{1,4}. Los casos graves son debidos a *R. rickettsii*, distribuida desde EE.UU. hasta la región noroeste de la Argentina, donde el vector principal son garrapatas del complejo *Amblyomma cajennense*.

La enfermedad puede cursar en forma similar a una meningococemia o a una sepsis adquirida en la comunidad. Las poblaciones de riesgo son trabajadores, habitantes de zonas rurales y turistas relacionados con áreas silvestres.

Caso clínico

Una mujer de 47 años, de nacionalidad italiana, de viaje turístico por la Argentina, habitando con su compañero de viaje una casa rodante. Visitaron durante 50 días la región conocida como Gran Chaco: Formosa (del 8 al 25 de mayo), Chaco (29 de mayo al 9 de junio) para ingresar al Parque Nacional El Rey, Salta (Fig. 1), desde el 11 al 16 de junio. Ésta es una región de transición, entre la selva andina tropical (Yungas) y pequeñas áreas del chaco serrano. Tomaron

Recibido: 4-IV-2016

Aceptado: 10-VI-2016

Dirección postal: Dr. Alfredo Seijo, Servicio de Zoonosis, Hospital F. J. Muñiz, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina.

e-mail: ceijo@intramed.net.ar

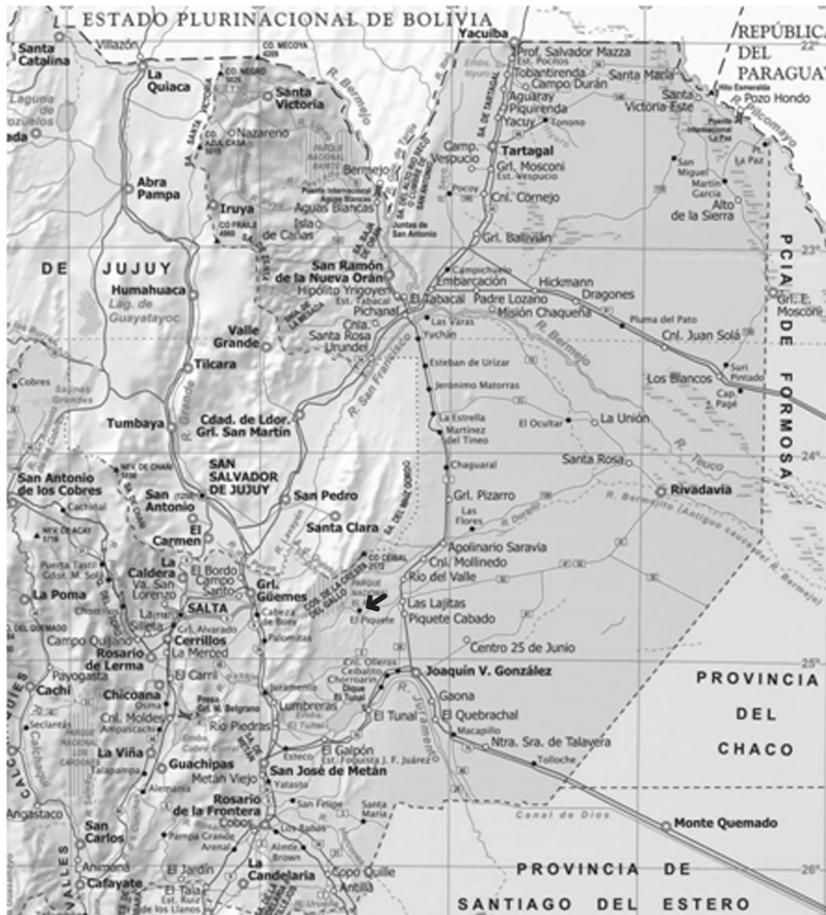


Fig. 1.— Ubicación del Parque Nacional El Rey, provincia de Salta.

conocimiento por el servicio de guardaparques del riesgo de ser mordidos por garrapatas. El 21 de junio llegaron a la ciudad de Tucumán, donde por la noche la paciente presentó hipertermia (40 °C), escalofríos, cefalea, mialgias, anorexia y exantema purpúrico en miembros superiores e inferiores. Se agravó rápidamente, agregándose poliartalgias, palidez cutáneo-mucosa, acrocianosis, vómitos, taquipnea, síndrome confusional con delirios, hipoglucemia (0.4 g/l), por lo cual ingresó a terapia intensiva, con diagnóstico de sepsis de la comunidad grave. Se realizó tratamiento antibiótico parenteral: ceftriaxona 2 g cada 12 horas, ampicilina 1 g cada 4 horas y aciclovir 500 mg cada 8 horas, y asistencia respiratoria mecánica. Al sexto día tuvo una evolución fatal precedida por convulsiones tónico-clónicas, hipotermia progresiva y shock. Durante la internación se visualizó una lesión ulcerativa, cubierta con una escara, similar *tache noire*². Su pareja constató que fue mordida, al menos por una garrapata, en el Parque Nacional El Rey.

Estudios realizados: Los resultados de la química clínica al ingreso se observan en la Tabla 1. Se solicitaron estudios para dengue (RT-PCR, antígeno no estructural –NS1–, IgM Mac ELISA), chikungunya (PCR en tiempo real), hantavirus (IgM Mac ELISA), gota gruesa para malaria, proteína rk39 para leishmaniosis visceral, enfermedad de Chagas (ELISA y HAI), sífilis (VDRL), brucelosis (Huddleson, BPA y Rosa de Bengala), y anticuerpos para HIV/SIDA, hepatitis B y C. Todos estos estudios fueron negativos. Los hemocultivos seriados y

el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron negativos (el examen físico y químico del LCR fue normal).

Tomografía computarizada (TC) de cerebro: normal; TC de tórax: pequeño derrame pleural bilateral, sin signos de condensación; TC de abdomen y pelvis: importante esplenomegalia, sin líquido libre en cavidad. Pelvis sin particularidades.

Autopsia: se procesaron tejido esplénico y hepático con técnica de PCR para *Rickettsia spp*, basada en la detección del gen *gltA*⁵, cuyo resultado fue positivo. Los alineamientos en el programa BLAST mostraron que las secuencias analizadas tuvieron 99% (360/364 pb) de homología con varias cepas de *R. rickettsii* (coincidente con *GenBank códigos* CP006009.1, CP006010.1, JN375499.1, CP003305.1, CP000848.1).

Se observó exantema petequeal y purpúrico generalizado y la escara de inoculación mencionada. A nivel interno se constató hepato-esplenomegalia leve, hemorragia pulmonar póstero-basal, gastritis erosiva y hemorrágica, ascitis, congestión y tumefacción marcada de ambos riñones. Microscópicamente se detectó, en forma sistémica, vasos de pequeño y mediano calibre con daño endotelial variable y trombosis en diferentes estadios, con escasa respuesta inflamatoria. Los riñones presentaron microangiopatía trombótica glomerular y necrosis tubular aguda, más el edema agudo de pulmón y la necrosis portal y centrolobulillar, configuraron la falla orgánica múltiple.

Discusión

La incubación habitual de la fiebre manchada por *R. rickettsii* es de una semana, más la visualización de garrapatas infestando la paciente, señalan al Parque Nacional El Rey como el lugar de transmisión. En el departamento Anta, donde se halla ubicado, ya se habían detectado casos clínicos de fiebre manchada grave⁶. Varios trabajos han identificado al complejo *Amblyomma cajennense sensu lato* dentro del parque⁷⁻⁹. Existen comentarios en Internet sobre la frecuencia de infestación en los turistas, pero tomado como hecho molesto, no peligroso para la salud¹⁰. Un factor importante es el tiempo en que la garrapata tarda en transmitir el patógeno, ya que las primeras 24 horas las utiliza para alimentarse. Los tres estadios de *Amblyomma spp* pueden transmitir la rickettsia y no muestran selectividad por algún hospedador, por lo que el hombre es un candidato a sufrir sus ataques tanto como otras especies.

El inicio del cuadro clínico correspondió a un síndrome febril agudo sin afección de vía aérea superior, que permite diferenciarlo de los virus respiratorios. La química clínica de comienzo, aun en la forma grave, no mostró patrones definidos, tal como se observa en la Tabla 1.

TABLA 1.– Química clínica de las primeras 24 horas de internación

	26 al 27/06/2015
Glóbulos blancos	6 200 mm ³ , neutrófilos 63%, linfocitos 30%, monocitos 3%, eosinófilos 1%
Glóbulos rojos	3 840 000 mm ³
Hemoglobina	10.7 g/dl
Hematocrito	35%
VSG	30 mm
Glucemia	1.22 g/dl
Tiempo protrombina	22" (37%)
Plaquetas	112 000 mm ³
KPTT	45"
Urea	43 mg/dl
Creatinina	1.39 mg/dl
GPT	15 mU/l
GOT	16 mU/l
GGT	24 mU/l
Bi D	0.28 mg %
Bi I	1.16 mg %
Bi total	1.44 mg %
Amilasa	204 U/l
Colinesterasa	6 150 U/l
K	4.2 mEq/l
Na	137mEq/l

Los diagnósticos diferenciales incluyen: meningococemia, leptospirosis, dengue grave, fiebre amarilla, enfermedad por hantavirus, malaria por *Plasmodium falciparum*, enfermedades oncohematológicas agudas, etc. La erupción en forma de petequias, púrpura o quemosis, presenta una distribución periférica y simétrica remediando la meningococemia aguda. En ésta no hay fase prodrómica, y una vez instalada la púrpura el desenlace es rápido y fatal. La paciente falleció en seis días, curso hiperagudo, ya que en otras series las complicaciones graves y muerte suceden a partir de la primera semana¹¹. Debido a dificultades diagnósticas clínicas y de laboratorio, sería recomendable en las regiones de riesgo que los pacientes se traten empíricamente cubriendo ambas etiologías, por ejemplo ceftriaxona más doxiciclina o cloranfenicol endovenoso^{12, 13, 14}. La ausencia de ictericia permite descartar en este caso leptospirosis, pero *R. rickettsii* también puede causar ictericia⁶, complicando el diagnóstico con leptospirosis y fiebre amarilla, donde las hemorragias cutáneas son anárquicas y asociadas a hemorragias viscerales. Un dato llamativo fue la presencia de escara de inoculación, señalada como infrecuente en esta rickettsiosis². Hasta el momento, la prevención de la enfermedad se basa en la utilización de vestimentas y calzados que no dejen zonas descubiertas del cuerpo, repelentes de insectos y examen diario del cuerpo a fin de detectar y extraer las garrapatas. Sin embargo, estas indicaciones pueden no ser acabadamente cumplidas por diversas razones. En zonas de riesgo, desconociendo el tiempo de permanencia del vector, puede ser de utilidad emplear quimioprofilaxis posexposición con doxiciclina en monodosis diaria (¿tres días?), similar a otras rickettsiosis¹⁵.

Rickettsia rickettsii causa enfermedad grave, se desconoce la extensión del área de dispersión en la Argentina, no es considerada en los primeros diagnósticos diferenciales, desconocida por la población y en buena medida por el personal de salud. Los centros de diagnóstico de referencia, como sucede con otras enfermedades, suelen estar alejados del área endémica. Es necesario intensificar la prevención a través de las recomendaciones médicas a viajeros.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Labruna M. Ecology of Rickettsias in South America. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1166: 156-66.
2. Romer Y, Seijo A, Crudo F, et al. *Rickettsia parkeri* Rickettsiosis, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1169-73.
3. Seijo A, Picollo M, Nicholson W, Paddock Ch. Fiebre manchada por rickettsias en el Delta del Paraná. Una enfermedad emergente. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 723-5.
4. Tarragona EL, Cicuttin GL, Mangold AJ, Mastropaolo M, De Salvo MN, Nava S. Detección de *Rickettsia amblyommii* en la garrapata *Amblyomma tonelliae* n.sp. Nava, Beati

- y Labruna (ACARI; *Ixodidae*) en Jujuy, Argentina. *Rev Arg de Zoonosis y Enf Infec Emerg* 2014; 9: 30-1.
5. Labruna MB, Whitworth T, Horta MC, et al. Rickettsia species infecting *Amblyoma cooperi* ticks from an area in the State of Sao Paulo, Brazil, where Brazilian spotted fever is endemic. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 90-8.
 6. Seijo A. Atlas de Zoonosis y Enfermedades Emergentes. 1^{era} ed. Buenos Aires: Editorial Fundación Mundo Sano, 2015, p 165-77.
 7. Beldomenico PM, Baldi CJ, Antoniazzi LR, et al. Ixodid ticks (Acari: *Ixodidae*) present at Parque Nacional El Rey, Argentina. *On-line version ISSN 1678-8052, Neotrop Entomol* 32(2) Londrina Apr./June 2003. En: <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-566X2003000200012>; consultado 1/11/ 2015.
 8. Ortiz F, Nava S, Guglielmo A. Análisis de una colección de garrapatas (Acari: *Argasidae*, *Ixodidae*) del Norte Argentino. *Revista FAVE, Ciencias Veterinarias* 2010; 9: 49-53.
 9. Saracho Bottero MN, Tarragona EL, Nava S. Spotted fever group in *Amblyomma* ticks likely to infest humans in rural areas from northwestern Argentina. *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 391-95.
 10. Ejemplo de varios comentarios, en buscador de Google: Comentarios sobre Parque Nacional El Rey. En: <http://nortetrekking.com/travel/parque-nacional-el-rey4x4/>; consultado 1/11/2015.
 11. Walter, D. The role of host factors in the severity of spotted fever and typhus rickettsioses. Current issues and perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 590: 10-19.
 12. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 2001; 184: 1437-44.
 13. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ. Therapeutic delayed mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1118-21.
 14. Rolain JM, Maurin M, Vestris G, Raoult D. In vitro susceptibilities of 27 Rickettsiae to 13 antimicrobials. *Antimicrob Agent Chemother* 1998; 42: 1537-41.
 15. Perine PL, Krause DW, Awoke A, et al. Single-dose treatment doxycycline of louse-borne relapsing fever and epidemic typhus. *Lancet* 1974; 2: 742-44.

He smiled sadly [Popper]. "All of my students are attacking me now. Three of my students, all of them I helped to get positions, to get chairs, and they know this, and still they attack me personally. You know, when you do things for people there are two types of reactions. There are those who cannot forget you for it and those who cannot forgive you for it. Do you see?"

Sonrió tristemente [Popper*]. "Todos mis alumnos me están atacando ahora. Tres de mis alumnos, a todos ellos los ayudé a conseguir posiciones, a tener cátedras, y ellos lo saben, aun así me atacan personalmente. Usted sabe, cuando usted hace cosas por la gente hay dos tipos de reacciones. Hay aquellos que no lo pueden olvidar por eso y aquellos que no lo pueden perdonar por eso. ¿Lo ve usted?"

Adam Gopnik

The porcupine. A pilgrimage to Popper. *The New Yorker*. April 1, 2002 Issue.

*Sir Karl Raimund Popper, filósofo de la ciencia, nació en Viena en 1902, murió en Londres en 1994. La entrevista de Gopnik fue en el invierno de 1975