

RESPECTO A UN CASO DE RICKETTSIA RICKETTSII EN COSTA RICA

REGARDING A RICKETTSIA RICKETTSII CASE IN COSTA RICA

Pamela Bolaños¹; Melissa Chacón²

1. Médica Residente de Oncología. Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica
2. Médica, Residente de Endocrinología. Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica

Dra. Pamela Bolaños --- pamelabolanos@gmail.com

Recibido: 20-01-2019

Aceptado: 21-II-2019

Resumen

Las rickettsiosis representan una zoonosis de etiología bacteriana intracelular, las cuales son transmitidas por vectores como artrópodos a la piel y luego a las células endoteliales microvasculares. La Fiebre de las Montañas Rocosas (FMMR) causada por *Rickettsiarickettsiies* la más grave, y es una enfermedad reportada en Costa Rica desde 1977, que causa daño endotelial directo asociado a liberación de citocinasproinflamatorias y estrés oxidativo, lo que lleva a un proceso de vasculitis de pequeño y mediano vaso. La enfermedad se manifiesta clínicamente por fiebre acompañada de cefalea y mialgias, síntomas gastrointestinales y un brote cutáneo. El diagnóstico es basado en la clínica, la exposición a vectores y el respaldo de ensayos de laboratorio; y las tetraciclinas son su tratamiento de elección.

El objetivo del presente trabajo es documentar un caso clínico confirmado de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en Costa Rica, para evidenciar la importancia de considerar esta entidad como un diagnóstico diferencial en un síndrome febril agudo.

Palabras claves

Rickettsia rickettsii, rickettsiosis, Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, pruebas febriles, artrópodos, zoonosis

Abreviaturas

Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (FMMR), *Rickettsia rickettsii* (R. rickettsii), Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), Ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFA), Nitrógeno ureico (NU), Creatinina sérica (Cr), Aspartato amino transferasa (AST), Alanino amino transferasa (ALT), Fosfatasa alcalina (FA), Gamma glutamiltransferasa (GGT), concentración inhibitoria media (MIC).

Abstract

Rickettsiosis represents a zoonosis of intracellular bacterial etiology, which is transmitted by vectors such as arthropods to the skin and then to microvascular endothelial cells. Rocky Mountain Fever caused by *Rickettsia rickettsii* is the most serious, and it is a disease reported in Costa Rica since 1977. It causes direct endothelial damage associated with the release of proinflammatory cytokines and oxidative stress, which leads to a vasculitis of the small and medium vessels. The disease is manifested clinically by fever headache, myalgias, gastrointestinal symptoms and a cutaneous rash. The diagnosis is based on clinical manifestations, exposure to vectors and the support of laboratory tests; and tetracyclines are the treatment of choice.

The objective of this work is to document a case of a Rocky Mountain Spotted Fever in Costa Rica, to demonstrate the importance of considerate this entity as a differential diagnosis in an acute febrile syndrome.

Key words

Rickettsiarickettsii, rickettsiosis, Rocky Mountain Spotted Fever, febrile tests, arthropods, zoonoses.

Abbreviations

Rocky Mountain Spotted Fever (FMMR), *Rickettsia rickettsii* (R. rickettsii), Polymerase Chain Reaction (PCR), Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Indirect Fluorescent Immunofluorescence Assay (IFA), Urea Nitrogen (NU) , Serum creatinine (Cr), Aspartate amino transferase (AST), Alanino amino transferase (ALT), Alkaline phosphatase (FA), Gamma glutamyl transferase (GGT), mean inhibitory concentration (MIC).

INTRODUCCIÓN

Las rickettsiosis son entidades clínicas de tipo zoonótico, causadas por bacterias intracelulares estrictas de los géneros *Rickettsia* y *Orientia*, pertenecientes a la familia Rickettsiaceae. Su ecología está determinada por factores ambientales y la presencia de vectores del orden Rickettsial específicos que condicionan el establecimiento y la epidemiología en diferentes regiones del mundo y causan enfermedades de leves a graves en humanos y otros animales. (1,2)

Las rickettsias patógenas se transmiten por vectores, como artrópodos, a la piel del paciente y luego se propagan a las células endoteliales microvasculares. Se caracterizan por presentar dentro de las manifestaciones clínicas fiebre con cefalea y mialgias, seguidas de brote cutáneo 3 a 5 días después. Los síntomas clínicos, el conocimiento de la epidemiología y los

antecedentes de viaje y exposición del paciente a los vectores son críticos para la administración empírica de la terapia antimicrobiana, siendo la doxiciclina la terapia de elección. (3)

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 55 años, sin antecedentes personales patológicos conocidos, quien consulta por cuadro de una semana de evolución de malestar general, fiebre cuantificada mayor a 39°C, cefalea, escalofríos y sudoración profusa. Asociando posteriormente ictericia, mialgias a nivel de miembros inferiores y brote maculopapular que inició en tronco anterior y se extendió a extremidades superiores, este último resolvió en menos de dos días. Paciente refiere su vivienda colinda con finca donde hay ganado así como exposición en los últimos 15 días a excremento y orines de animales.

En la valoración inicial se documenta al paciente icterico, febril, con ataque al estado general. En asociación con exámenes de laboratorio de relevancia: leucocitos en 10 200 con 12% de bandas, plaquetas en 66000, Cr 1.4 mg/dl, NU 32 mg/dl, AST 155 IU/l, ALT 172 IU/l, FA 146UI/L, GGT 195 IU/l y PCT en 15.52 ng/ml. (Tabla 1)

Tabla 1. Resumen de laboratorios según los días de tratamiento con doxiciclina.

	Día 1	Día 3	Día 6	Día 11	Día 14
NU (mg/dl)	32	33	15	12	12
Cr (mg/dl)	1.4	1.2	0.95	1	1
AST (IU/l)	155	192	269	56	56
ALT(IU/l)	172	260	482	218	218
FA (IU/l)	146	97	102	65	65
GGT (IU/l)	195	126	151	92	92

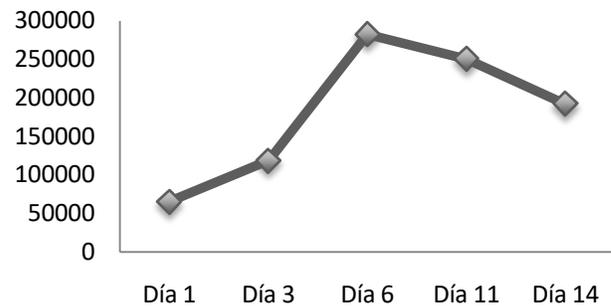
NU: Nitrógeno ureico. Cr: Creatinina sérica. AST: Aspartato amino transferasa. ALT: Alanino amino transferasa. FA: Fosfatasa alcalina. GGT: Gamma glutamiltransferasa.

Por la sospecha clínica y exposición de riesgo se inicia cobertura antibiótica con doxiciclina 100mg VO cada 12 horas y cefotaxime 2g IV cada 8 horas.

Se complementaron estudios etiológicos con los siguientes resultados: Leptospira M negativo, VDRL no reactivo, HBsAg negativo, HAV IgM no reactivo, HCV Ac no reactivo, Citomegalovirus IgM no reactivo, Epstein Barr IgM no reactivo.

Se realizó ultrasonido de abdomen que documentó hepatoesplenomegalia, con focalización esplénica hipoecoica parcialmente definida de 22x22x24mm, con zonas microquísticas inespecíficas. Se complementó con tomografía axial computarizada de abdomen sin medio de contraste que describió varias imágenes hipodensas dentro del parénquima esplénico, las dos mayores de 33 y 31 mm con densidades desde 13 a 40 UH. Por dichos hallazgos se realizó ecocardiograma en el cual no se evidenciaron hallazgos patológicos.

Los hemocultivos y urocultivo fueron negativos. La prueba de Weil-Felix mostró títulos de 1:320 para Proteus OX19, por lo que se enviaron serologías por Rickettsia, se obtuvo como resultado IgM anti Rickettsia rickettsii positivo con un título >1: 64. Posterior al tercer día de antibioticoterapia, el paciente cursó afebril, con mejoría clínica, resolución progresiva de la ictericia, así como normalización del conteo plaquetario. (Gráfico 1) El paciente completó 14 días de tratamiento antibiótico y se egresó con resolución del cuadro.



◆ Gráfico 1. Niveles de plaquetas en respuesta al tratamiento con doxiciclina

DISCUSIÓN

- Historia

El primer descubrimiento de una Rickettsia fue por Howard Ricketts en Bitterroot Valley de Montana en 1906 cuando aisló los organismos de la sangre de pacientes mediante la inoculación de cobayas, que desarrollaron un síndrome febril con inflamación escrotal y necrosis hemorrágica. (3)

En América, durante el siglo XX, únicamente eran reconocidas tres de estas enfermedades: la FMMR, el tifus epidémico y el tifus endémico, Sin embargo, a partir del año 2000 se han descrito más de 10 especies diferentes previamente desconocidas en este continente. (1) En Costa Rica, en 1952 se reportan por primera vez posibles casos de rickettsiosis a partir de



muestras de sueros colectados en el país y procesados en Estados Unidos. En 1971 Peacock. M, *et al.* reportan un caso con serología positiva en muestras de sueros procedentes de Costa Rica y en 1974 Campbell et al. reportan un aparente brote de una enfermedad letal similar a rickettsiosis en la zona este de Costa Rica. (4)

En 1975 en Cedral de San Carlos se reporta el primer brote de FMMR en Costa Rica con dos casos, uno de ellos fatal. En el Laboratorio de Virología de la Facultad de Microbiología se realizó el aislamiento del agente etiológico a partir de coágulos de sangre de los pacientes e inoculados en cobayos. Posteriormente, se efectuaron pasajes en huevo embrionado y se detectó la presencia del agente por tinción de Giménez. Los estudios de los sueros de los pacientes demostraron seroconversión para el grupo de las fiebres manchadas por fijación de complemento y fueron confirmadas después por inmunofluorescencia, en la mayoría de los casos. (5)

A diferencia de Panamá, se han confirmado varios casos de FMMR en Costa Rica desde estos informes a fines de la década de 1970, y los niños parecen ser los más afectados. (4)

- Etiología

En condiciones naturales, las rickettsias patógenas suelen utilizar artrópodos y pequeños mamíferos como reservorios y huéspedes amplificadores, siendo el ser humano un huésped accidental. El hombre se ve afectado después de la inoculación bacteriana mediante la picadura de garrapatas (gran parte de las especies del grupo de las fiebres manchadas) o ácaros (*R. akari* y *R. orientis*) y por el contacto de abrasiones cutáneas con heces de pulgas (*R. typhi* y *R. felis*) o piojos. (1)

Las rickettsias son bacilos intracelulares obligados, pequeños ($0.3-0.5 \times 0.8-2.0 \mu\text{m}$) con una pared celular gramnegativa. Las rickettsias residen libres en el citosol, donde se replican por fisión binaria. (3)

R. rickettsii es una proteobacteria alfa del género *Rickettsia* y la familia *Rickettsiaceae*. La familia *Rickettsiaceae* tiene solo dos géneros: *Rickettsia* y *Orientia*. El género *Rickettsia* se subdivide en el grupo typhus y el grupo de fiebre manchada. *R. rickettsii* es el prototipo del grupo de fiebre manchada, que ahora consta de 20 especies. (6)

Una característica que las distingue de las demás bacterias es que son transmitidas por artrópodos en condiciones naturales, y por esta razón las dividieron en 2 grupos con base en las manifestaciones clínicas, los aspectos epidemiológicos y las características inmunológicas. 1) Grupo Tifo: a) Tifus Epidémico- *Rickettsia prowazekii* transmitida por piojos, b) Tifus endémico-*Rickettsia typhi* transmitida por pulgas, 2) Grupo de las Fiebres Manchadas: la más importante en el continente americano es la FMMR-*Rickettsia rickettsii* transmitida por garrapatas. (5)

- Patogenia

Las células endoteliales son el blanco donde invaden y proliferan estos microorganismos, a excepción de *R. akari* (tropismo por los macrófagos), causando daño endotelial directo asociado a liberación de citocinas proinflamatorias y estrés por oxidación, lo que lleva a un proceso de vasculitis de pequeños y medianos vasos, acompañado de extravasación de líquidos. (1)

Las rickettsias patógenas introducidas en la piel que infectan las células fagocíticas cutáneas, se transportan a través de los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos donde se replican y luego ingresan al torrente sanguíneo, se diseminan hematógicamente e infectan las células endoteliales microvasculares. Allí inician eventos patógenos que conducen a un aumento de la permeabilidad vascular, brote cutáneo y hasta enfermedades más graves como neumonía intersticial, meningoencefalitis y fallo multiorgánico. (3)

La transmisión de las rickettsias del grupo de las fiebres manchadas ocurre durante la alimentación de una garrapata en la piel. La proporción de garrapatas que portan rickettsiae varía desde una muy pequeña fracción (1 por 2000 garrapatas) de *Dermacentorvariabilis*, *Dermacentorandersoni*, *Amblyommasculptum* y *Amblyommaareolatum* garrapatas infectadas con *Rickettsiarickettsii* altamente patógena hasta un 50% o más de garrapatas *Amblyommavariegatum* y *Amblyommahebraeum* infectadas con *Rickettsiaafricae* la cual es levemente patógena. (3)

- Epidemiología

La FMMR causada por *R. rickettsii*, es la rickettsiosis más grave, con tasas de letalidad de casos no tratados y tratados de ~23% y 4%, respectivamente. En los Estados Unidos se transmite clásicamente por garrapatas *D. andersoni* y *D. variabilis*. También ocurre en América Central y del Sur, donde se transmite por las picaduras de *Amblyommaspp.* y *Rh. sanguineus*.(3)

En Costa Rica se aisló *R. rickettsii* de la garrapata de conejos *Haemaphysalis leporispalustris*, esta garrapata presenta baja preferencia por humanos y no parece tener un papel importante en la transmisión de la enfermedad, pero sí como reservorio en la naturaleza. En un estudio de campo realizado en Limón, se demostró una alta densidad de formas larvales de *Amblyoma spp* alrededor de viviendas de casos reportados, y la presencia de *A. ovale* en perros de la zona. La presencia de *A. cajennense*, de amplia distribución en Costa Rica e implicada como vector en otros países latinoamericanos, deberá evaluarse como posible vector en el país, así como la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, la garrapata del perro en la región neotropical y presente en Costa Rica. (5)

La FMMR en Costa Rica, originalmente se reportaba proveniente de zonas endémicas del bosque tropical húmedo; sin embargo,

recientemente se han confirmado casos en habitantes de la meseta central, de zonas urbanas en San José. Por otra parte, se han detectado anticuerpos contra *Rickettsiasp.* en animales silvestres y en perros domésticos, además se demostró presencia de la bacteria en sus ectoparásitos. (4)

- Clínica

La enfermedad se caracteriza por fiebre acompañada de cefalea y mialgias. Los síntomas gastrointestinales son frecuentes y en ocasiones puede semejar un abdomen quirúrgico agudo. El brote cutáneo suele comenzar de 3 a 5 días después del inicio de la enfermedad. Por lo general, comienza como máculas en las muñecas y los tobillos antes de extenderse proximalmente al tronco. La afectación de las manos y las plantas de los pies se considera característica (36% -82%), pero es un hallazgo tardío.(3)

Las rickettsiosis no tienen signos patognomónicos, aunque existen signos y síntomas que son muy sugestivos, como la presencia de fiebre, erupción cutánea, linfadenopatías y una escara en el sitio de picadura. Lamentablemente, no siempre y no todas las rickettsiosis presentan signos y síntomas típicos. En la mayoría de los casos, la sospecha clínica junto con una serología positiva es suficiente para realizar el diagnóstico de rickettsiosis, aunque para alcanzar un diagnóstico preciso y confirmar el agente etiológico, se necesitan ensayos de aislamiento o de biología molecular. (7)

Aunque la fiebre y el exantema, en un adecuado ambiente epidemiológico, son los signos que deben hacer pensar en una rickettsiosis, la tríada de fiebre, exantema y antecedente de picadura de garrapata sólo está presente en el 3% de los pacientes durante los primeros tres días. Aumentando a 60 a 70% entre los días siete y diez de la enfermedad. Por lo general, comienza como pequeñas lesiones maculares rojas que no causan prurito, también se pueden observar

lesiones maculopapulares, petequiales o purpúricas. (Figura 1).

En aproximadamente el 10% de los casos no se observa una erupción, generalmente en personas de piel oscura y adultos mayores. En la infección por *R. rickettsii*, la presencia de una escara de



Figura 1. Exantema maculopapular purpúrico en un paciente con infección por *Rickettsia rickettsii*. Tomado de: Abarca K, Oteo J. Aproximación clínica y principales rickettsiosis transmitidas por garrapatas presentes en Latinoamérica, *Rev Chilena Infectol.* 2014; 31 (5): 569-576

inoculación es un hallazgo inusual (solo cinco casos reportados en la literatura desde 1981 hasta 2012), esta última se define como una lesión costrosa-necrótica con halo eritematoso circundante que determina el sitio de ingreso de las rickettsias. (1, 7, 8)

En los casos más graves, dado el daño vascular, suele producirse afectación pulmonar (edema, neumonía intersticial, síndrome de dificultad respiratoria del adulto), cerebral (meningoencefalitis, convulsiones, déficit neurológico), falla renal aguda y hasta choque hipovolémico. (1)

- Diagnóstico

El diagnóstico clínico de una infección por rickettsia se basa en los síntomas del paciente, antecedente de posible exposición a artrópodos infectados o viaje a un área endémica, y respaldo de ensayos de laboratorio. Sin embargo, debido a las limitaciones de los ensayos diagnósticos de laboratorio actuales para las enfermedades rickettsiales, no se debe retrasar la terapia

empírica si se sospecha una infección de este tipo. (3)

Los análisis diagnósticos de laboratorio actuales incluyen: análisis inmunohistoquímicos, detección molecular, aislamiento y cultivo de patógenos y serología. La detección molecular de ácido nucleico de las rickettsias en muestras de tejido mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), proporciona una prueba de diagnóstico rápida y confiable en la fase aguda de la infección, se pueden utilizar tanto muestras de sangre como de tejido de la piel. Debido al tropismo endotelial de estas bacterias intracelulares, la sensibilidad y especificidad son mucho más altas en muestras de piel infectadas en comparación con la sangre completa. Sin embargo, las manifestaciones clínicas en la piel no ocurren en todos los pacientes. (3)

La detección de anticuerpos en el suero o plasma de pacientes infectados es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico de infecciones por rickettsias. Los anticuerpos específicos contra el antígeno rickettsial se pueden detectar mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), un ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFA) y un Western Blot. La respuesta de anticuerpos del paciente se retrasa con respecto al inicio de la enfermedad clínica, generalmente después de siete a diez días, pero en algunos casos hasta después de dos a tres semanas. Las respuestas de inmunoglobulina IgM e IgG ocurren casi simultáneamente en pacientes con FMMR. La seroconversión o un aumento de cuatro veces en los títulos de IgG de muestras de la fase aguda a la fase de convalecencia confirman el diagnóstico. (3)

Por muchos años se utilizó la prueba de Weil Felix, por la reacción cruzada que presenta la *Rickettsia rickettsii* con antígenos de *Proteus* OX-19. Los anticuerpos aglutinantes en la prueba de Weil Felix se detectan a los cinco a diez días después del inicio de los síntomas y casi conjuntamente con la aparición de la IgM. Sin embargo, se han descrito casos de una reacción de Weil Felix positiva en ausencia de IgM, por lo

que se ha demostrado una muy baja especificidad y sensibilidad de esta prueba para el diagnóstico de FMMR. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son: trombocitopenia, trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipokalemia) y elevación de la AST y ALT. (5)

La FMMR es un diagnóstico diferencial importante en casos de fiebre de origen desconocido en pacientes que residen en regiones endémicas. La enfermedad comúnmente se confunde con infección viral, meningococemia, sarampión, leptospirosis, mononucleosis, infección estreptocócica e incluso, reacciones medicamentosas. (9)

- Tratamiento

Debido a que los casos fatales de FMMR a menudo se asocian con un diagnóstico tardío, el tratamiento debe iniciarse con base en la historia clínica y el examen físico. La mortalidad disminuye del 20% a menos del 5% con el manejo adecuado. Los antibióticos nunca deben retrasarse mientras se espera la confirmación del laboratorio. Los pacientes críticamente enfermos requieren resucitación con líquidos intravenosos y antibióticos. (10)

Las tetraciclinas son la clase de fármaco de elección para el tratamiento de todas las rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas y del grupo tifus, siendo la doxiciclina el agente preferido. La concentración inhibitoria media (MIC) de las tetraciclinas a *Rickettsiaspp* es de 0.06 a 0.25 µg / mL. El cloranfenicol generalmente se considera una alternativa, con MIC de 0.25 a 2.0 µg / mL, pero en la enfermedad más grave, su uso está asociado con una mayor tasa de letalidad que el uso de tetraciclinas. (3)

La dosis para adultos es de 100 mg dos veces al día durante un mínimo de cinco a siete días y debe continuarse hasta que el paciente permanezca afebril durante tres días. Para pacientes en estado crítico, se debe considerar una dosis de carga de doxiciclina de 200 mg cada 12 horas durante 72 horas.(10)

Bibliografía

1. Hidalgo M, Faccini-Martínez A, Valbuena G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnostic, *Biomédica*. 2013; 33(1): 161-78
2. Shpynov S, Fournier P, Pozdnichenko N, Gumenuk A, Skiba A. New approaches in the systematics of rickettsiae. *New Microbe and New Infect*. 2018; 23: 93-102
3. Fang R, Blanton L, Walker D. Rickettsiae as Emerging Infectious Agents. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2017; 37 (2): 383-400
4. Hun L. Rickettsiosis en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*. 2013; 55 (3): 25-28
5. Hun L. Las Fiebres Manchadas y su Importancia en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*. 2008; 50 (2): 77-86
6. Chen L, Sexton D. What's New in Rocky Mountain Spotted Fever?, *Infect Dis Clin N Am*. 2008; 22: 415-32
7. Faccini-Martínez A, García L, Hidalgo M, Oteo J. Syndromic classification of rickettsioses: an approach for clinical practice, *IJID*. 2014; 28:126-139
8. Abarca K, Oteo J. Aproximación clínica y principales rickettsiosis transmitidas por garrapatas presentes en Latinoamérica, *Rev Chilena Infectol*. 2014; 31 (5): 569-576
9. Samir J, Cataño J. Fiebre manchada de las montañas rocosas: ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos, *Infectio*. 2010; 14 (4): 264-76
10. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of Rocky Mountain Spotted Fever in the emergency department: a review of the literature, *JEM*. 2018; 55 (1): 42-50



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.