

Lesiones cutáneas en enfermedades transmitidas por picaduras de garrapatas.

Dr. Mariano Ara Martín. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

Resumen

Las rickettsias son bacterias intracelulares que producen infecciones en humanos principalmente transmitidas a través de picaduras de garrapatas, pulgas, piojos o ácaros. En España, la infección del grupo de las fiebres manchadas más frecuente ha sido tradicionalmente considerada como la fiebre botonosa mediterránea producida por *Rickettsia conorii*, pero en los últimos años, gracias a las técnicas de diagnóstico molecular, se han caracterizado otras especies responsables de esta enfermedad y cuadros clínicos nuevos que han podido ser asignados a otras especies de Rickettsias. Son las denominadas rickettsiosis emergentes que merecen especial atención dado que en España se han descrito en los últimos años infecciones producidas por estas nuevas especies. Se abordan también cuadros clínicos importantes de las principales rickettsias causantes de enfermedades en viajeros. Es necesario conocer todas estas novedades en relación a las rickettsiosis.

Clasificación de las Rickettsias

Las rickettsias pertenecen al Orden Rickettsiales que comprende 2 familias:

Anaplasmataceae (Ehrlichia, Anaplasma, Wolbachia, Neorickettsia) y Rickettsiaceae (Rickettsia).

Las Rickettsias son bacterias gram-negativas intracelulares obligadas en forma de cocobacilos pleomorfos de 0,3 a 1 micras. Tienen ADN y ARN y se reproducen por fisión binaria. Su cultivo es muy difícil. En relación a su patogenia las rickettsiosis producen vasculitis de pequeños vasos por infección directa de las células endoteliales acompañándose de un infiltrado linfocitario perivascular.

Las rickettsias son fagocitadas por las células endoteliales, escapan del fagosoma y proliferan por fisión binaria. Son expulsadas por exocitosis para infectar células contiguas. Se produce una invasión por la circulación venosa con cientos de focos de vasculitis

multisistémica pudiendo producir neumonitis, miopericarditis, lesiones vasculíticas cutáneas (exantema), meningitis linfocitaria, afectación hepática, renal y gastrointestinal.

Las rickettsias infectan distintas especies de hospedadores, generalmente mamíferos. Se transmiten a través de picaduras de garrapatas, piojos, pulgas o ácaros. A excepción de *Rickettsia prowazekii*, el ser humano es sólo huésped accidental. En el tifus epidémico, el hombre constituye el reservorio natural de *R. Prowazekii*.

Rickettsias

Grupo de fiebres tíficas	Grupo de fiebres manchadas
Tifus epidémico <i>Rickettsia prowazekii</i> Transmitida por piojos	Fiebre botonosa mediterránea <i>Rickettsia conorii</i> Transmitida por garrapatas
Tifus endémico o murino <i>Rickettsia typhi</i> Transmitida por pulgas de ratas	Fiebre manchada de las Montañas Rocosas <i>Rickettsia rickettsii</i> Transmitida por garrapatas

En relación al grupo de fiebres manchadas:

1899: Edward Maxey describe el primer caso de fiebre manchada de las Montañas rocosas.

1906: Howard Ricketts descubre el papel de la garrapata en la transmisión de las rickettsias en esa enfermedad y las propias rickettsias.

1910: Primer caso descrito de fiebre botonosa mediterránea (FBM) en Túnez.

1930: se describe el papel de la garrapata del perro en la FBM.

Durante décadas se considera que sólo son patógenas estas 2 rickettsias junto a *R. sibirica* en Rusia y China y *R. australis* en Australia en el grupo de fiebres manchadas.

El desarrollo de mejores sistemas de cultivo y de métodos moleculares ha permitido la caracterización de nuevas especies y subespecies que se han demostrado patógenas para el hombre en los últimos 30 años.

Muchas de estas especies ya eran conocidas y aisladas en garrapatas pero se pensaba que eran no patógenas. Así desde 1984, varias especies de rickettsias se han convertido en agentes emergentes de rickettsiosis en todo el mundo.

Estas rickettsiosis emergentes se han descrito también en varias especies en Europa y en España lo que hace que *Rickettsia conorii* ya no sea la única considerada como causante de la fiebre botonosa mediterránea y que además se hayan descrito nuevos cuadros clínicos cuya etiología se ha podido demostrar por estas rickettsias emergentes en Europa y en todo el mundo.

La fiebre botonosa mediterránea se consideró como la única enfermedad del grupo de las fiebres manchadas en Europa hasta 1990.

En los últimos años se han descrito varias especies más de rickettsias dentro de este grupo. Son las llamadas rickettsiosis emergentes:

R conorii israelensis

R conorii caspia

R aeschlimannii

R slovacica

R sibirica mongolitimonae

R massilliae

R monacensis

El primer caso descrito de FBM tuvo lugar en Túnez. El término botonosa se refiere a una erupción papular más que maculosa. En 1930 se determina el agente infeccioso: *R conorii* y el vector: *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón del perro). Los huéspedes habituales son perros y pequeños mamíferos roedores. Es endémica en el área mediterránea con algunos casos esporádicos en Europa Central y del Norte (Bélgica, Suiza, norte de Francia), África sub-Sahariana y alrededor del Mar Negro

Algunos datos de la FBM:

- En Italia 1.000 casos anuales (2001).
- Tasa de incidencia anual más elevada en Portugal (9,8 casos por 100.000).
- Infradiagnosticada (7 veces más que lo declarado).

Desde 1970 ha habido un incremento real por el cambio climático con el aumento de temperaturas, el menor frío en invierno y la existencia de menos lluvia.

Aparece en verano, sobre todo Agosto con casos rurales pero cada vez con más urbanos.

Rhipicephalus sanguineus, la garrapata transmisora de las rickettsias se adapta bien a entornos urbanos pero rara vez se alimenta de humanos pues su huésped preferido es el perro. Debido a este hecho la incidencia no es tan elevada ya que, por ejemplo, en el sur de Francia del 5 al 12% de estas garrapatas están infectadas por *R conorii* y el número de infecciones es bajo.

Las garrapatas son vectores pero pueden ser reservorios al transmitir por vía transovárica las rickettsias.

La clínica de la FBM comienza con un periodo de incubación asintomática de 6 días (4-20 días). La picadura suele pasar inadvertida (lesión de inoculación indolora).

El inicio de los síntomas es abrupto con fiebre elevada, cefalea, malestar y la presencia de la mancha negra (75%): tache noire (úlceras con escara negra y halo eritematoso) (figura 1). De 1 a 7 días después aparece la erupción maculopapular que afecta a menudo palmas

y plantas y respeta cara (figura 2). La recuperación sin secuelas se produce en unos 10 días. Se puede complicar con manifestaciones neurológicas, distress respiratorio o gangrena periférica en un 5% de casos. Puede existir hepatomegalia, transaminasas elevadas en un 50%, manifestaciones digestivas en un tercio de pacientes con vómitos, diarrea, dolor abdominal, afectación muscular con mialgias, enzimas musculares elevadas, artralgias (70%).

La tasa de mortalidad es de 2,5% y los factores de riesgo son edad avanzada, inmunosupresión, alcoholismo crónico, cirrosis, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, prescripción de antibiótico inapropiado y retraso en el tratamiento.



Figura 1 (mancha negra)



Figura 2 (rash máculo-papular)

Actualizando la FBM, en relación con las formas emergentes, en 1997, en el sur de Portugal se describió una tasa de mortalidad hospitalaria de un 32% (11 muertos) y global de 7,6/100.000 en la FBM. Los datos de Portugal parecen mostrar una tendencia a una mortalidad más elevada en los últimos años de esta enfermedad.

El hecho de que las complicaciones de la FBM por ejemplo en Cataluña sean muy escasas hace pensar que puedan ser patógenos diferentes debido al diferente comportamiento. Así en Portugal se piensa que estos casos graves puedan ser por *Rickettsia conorii israelensis*, recientemente descrita en ese país mientras que en Cataluña serían más por *Rickettsia massiliae*.

Principales Rickettsiosis emergentes

Rickettsia conorii israelensis

Primer caso descrito en Israel en 1949.

Se denominó al cuadro producido como Fiebre manchada de Israel.

Cuadro similar a FBM pero en más del 90% de casos la mancha negra está ausente.

Mismo vector (garrapata marrón del perro).

Se han descrito casos fatales (similares a los vistos en Portugal).

En 1999 se describe en 3 pacientes en Portugal. Ninguno había viajado fuera en el último año. Ninguno presentaba mancha negra. La enfermedad muy severa con 2 muertes

por shock séptico. Posteriormente, en 2008 se publican los resultados de infecciones por *Rickettsia conorii israelensis* en Portugal. De 69 casos, 20 casos fueron fatales (29%). Sólo 23 presentaron mancha negra (38%). Cursaron con una mayor afectación hepática que la FBM, con mas afectación gastrointestinal que la FBM y con mayor gravedad que la FBM.

En 2003 se aísla *R. conorii israelensis* en Sicilia y en 2005 se describen 5 casos en Sicilia, por análisis retrospectivo de muestras almacenadas desde 1987. El primer caso data de 1991 y se confirma también una mayor gravedad que la FBM, (3 casos graves y un caso letal). En 2011 se describen 2 casos en Túnez, uno de ellos había viajado a Libia y uno de los pacientes fue un caso grave que requirió ingreso en cuidados intensivos pero se recuperó.

Fiebre manchada de Astracan

Es similar a FBM, endémica de Astracan, región de Rusia en torno al mar Caspio. Su clínica es similar con fiebre y exantema. La mancha negra se da en un 23% y se presenta conjuntivitis en un 32%. En una serie de 321 casos entre 1983-88 no se registraron muertes. Los vectores son *Rhipicephalus pumilio* y *Rhipicephalus sanguineus*.

En el verano de 2001, las tropas francesas de Naciones Unidas en Kosovo recogieron 2 garrapatas de 2 soldados asintomáticos y 10 garrapatas de perros.

Se detectaron por PCR rickettsias: *R conorii caspia* (rickettsia de la fiebre de Astracan) en 3 garrapatas de perros y en una de uno de los soldados que permaneció asintomático. Todas las rickettsias se aislaron de *R sanguineus*.

Es la primera vez que se demuestra la presencia de esta rickettsia fuera de Rusia

Como se halla en *Rhipicephalus sanguineus* que está distribuida por más países de Europa posiblemente exista la fiebre manchada de Astracan en más regiones de Europa. El área de distribución de esta *Rickettsia* puede ser mucho más amplia que la zona de Astracan.

Rickettsia sibirica* subsp. *mongolitimonae

Aislada en 1991 en Mongolia. Vector: *Hyalomma asiaticum*.

En 1996 el primer caso humano se describió en el sur de Francia (Marsella).

Presentaba fiebre, rash cutáneo y una escara negra en ingle. Se aisló en sangre y en piel. La infección se produjo en marzo, a diferencia de la FBM que se da en verano. El paciente no tenía historia de viajes precedentes. Manipulaba compost de un jardín con aves migratorias. Un segundo caso se produjo en 1998 en un paciente VIH que trabajaba en un jardín en Marsella. Presentaba fiebre, cefalea, mancha negra, linfangitis y adenopatía satélite dolorosa. Estos 2 casos se dieron en primavera y por contacto con aves migratorias. De 2000 a 2004 se describieron 7 casos más en el sur de Francia. Posteriormente casos en España, Grecia, Argelia, Sudáfrica.

De los 9 casos de Francia se describió como característico de esta enfermedad:

Fiebre, rash maculo-papular, una o más escaras, adenopatías inflamatorias regionales y linfangitis desde la escara hasta las adenopatías. Por esto se denomina: rickettsiosis asociada a linfangitis (LAR).

Se denomina *R sibirica mongolitimonae* por la unión de Mongolia y La Timone Hospital de Marsella. Posteriormente, se han publicado más casos con cuadros clínicos similares a FBM con esta rickettsia.

Por tanto, infecciones por diferentes rickettsias pueden producir mismas manifestaciones clínicas. En España, el cuadro de FBM por *R conorii* puede ser producido por *R mongolitimonae*, *R. massiliae* o *R monacensis*.

Rickettsia slovaca

Fue aislada en 1968 en garrapatas *Dermacentor marginatus* en Checoslovaquia.

Posteriormente se aísla en casi toda Europa. Estas garrapatas son vectores y reservorio. El primer caso humano fue descrito en 1997 en Francia. Posteriormente varias series de casos en Francia, Hungría, España, Eslovaquia, Bulgaria, Italia, Alemania, Polonia.

El cuadro clínico característico producido por esta rickettsia se denomina:

TIBOLA (Tick-borne lymphadenopathy) o DEBONEL (Dermacentor-borne necrosis-erythema-lymphadenopathy) o SENLAT (scalp eschars and neck lymphadenopathy following tick bites).

Los casos se producen de octubre a abril (meses fríos). Es frecuente en niños y la escara de inoculación se da en un 90% en cuero cabelludo (figura 3). Está asociada a linfadenopatía regional dolorosa (figura 4). El edema facial es muy frecuente. Hay cefalea y la fiebre y el rash cutáneo son poco frecuentes. Al resolverse la escara queda una zona de alopecia cicatricial que puede durar varios meses (figura 5). Puede persistir un cuadro de astenia unos 3 meses.

Recientemente se han descrito nuevas rickettsias que pueden producir el mismo cuadro: *Rickettsia raoultii* y *R. rioja*.

R. raoultii infecta con más frecuencia a *Dermacentor marginatus* pero produce menos casos de TIBOLA. Parece tener menos poder de patogenicidad que *R slovaca*.



Figura 3



Figura 4



Figura 5

Rickettsia aeschlimannii

En 1997 se aísla de *Hyalomma marginatum* en Marruecos.

Se demuestra su patogenicidad en 2002 en un caso de un paciente francés al volver de un viaje a Marruecos.

La clínica fue similar a la FBM, con mancha negra, fiebre y un rash maculopapular generalizado.

En España se han descrito casos de pacientes con FBM con múltiples escaras que difícilmente se pueden deber a *R. conorii* ya que *Rhipicephalus sanguineus* tiene baja afinidad por humanos. La probabilidad de ser picado por varias de estas garrapatas es muy baja. Sin embargo, *Hyalomma marginatum* se ha descrito con mucha frecuencia en España. Tiene mucha afinidad por picar a los humanos y podría ser responsable de picaduras múltiples. De las *Hyalomma* aisladas en España se ha demostrado que algunas eran portadoras de *R. aeschlimannii*.

Este hecho apoya nuevamente que la FBM puede ser producida por rickettsias de otras especies diferentes a *R. conorii* como también *Rickettsia aeschlimannii*.

Otro dato muy demostrativo son los fallos con rifampicina al tratar niños con FBM en Cataluña. *Rickettsia conorii* es sensible a rifampicina mientras que *R. aeschlimannii* es resistente por lo que nuevamente obliga a pensar que la FBM en Europa del sur no siempre es producida por *R. conorii*.

La existencia de reacciones cruzadas en la serología hace que este método diagnóstico no sea el mejor.

Rickettsia massiliae

El primer caso humano se describió en 2005, 20 años después del aislamiento de la rickettsia en el paciente. El cuadro clínico consistió en fiebre, mancha negra, rash máculo-papular afectando palmas y plantas y leve hepatomegalia. La serología fue positiva para *R. conorii*. Se aisló en cultivo y se congeló hasta determinar que en realidad era *R. massiliae*.

La rickettsia se ha aislado de *Rhipicephalus sanguineus* en Europa en Francia, Grecia, Portugal, Suiza, España. También se ha aislado en África.

Es característica su resistencia natural a la rifampicina. En Cataluña se han descrito casos que se suponen de FBM por *R. conorii* resistentes a rifampicina en niños que probablemente sean de *R. massiliae* o *R. aeschlimannii*. También se han descrito en los últimos años casos de SENLAT por esta rickettsia.

Rickettsia monacensis

Hay 2 casos inicialmente descritos en España en 2003 en La Rioja. Un varón con fiebre, malestar, cefalea, rash máculo-papular generalizado con palmas y plantas, sin mancha negra y un caso en País Vasco de una mujer con fiebre, cefalea, rash eritematoso, sin mancha negra. También se describió 1 caso en Cerdeña, Italia en 2011 de un varón con cefalea, fiebre, mancha negra pero sin rash cutáneo.

Los 3 casos se trataron con doxiciclina con recuperación completa. El vector es *Ixodes ricinus*.

Rickettsiosis emergentes en viajeros

Fiebre africana por garrapata

Cada vez se describe más en europeos y americanos que viajan a África por safaris, cacerías y otras actividades de ocio en medio natural.

El 80% de casos publicados han sido en Sudáfrica, aunque se halla en toda África subsahariana. Está producida por *Rickettsia africae* y su vector es *Amblyomma variegatum*. Tiene una gran afinidad por picar a los humanos produciendo múltiples escaras al ser atacados por varias garrapatas, sobre todo en piernas. Produce fiebre, cefalea, adenopatía regional, rash cutáneo que puede ser vesicular y mialgias, sobre todo en cuello.

Se propagó a islas del Caribe en el siglo XVIII o XIX y se han descrito casos en humanos en la isla Guadalupe. Representa la 2ª causa de fiebre en viajeros a África subsahariana después de la malaria.

Rickettsialpox (Varicela rickettsiósica)

Causada por *Rickettsia akari*. Es transmitida por el ácaro del ratón (*Liponyssoides sanguineus*) y su huésped es el ratón (distribución ubicua en todo el mundo).

El primer caso descrito fue en Nueva York en 1946 y posteriormente en otras ciudades de USA, Sudáfrica, exURSS, Asia, África y Europa.

Es de distribución mundial pero está infradiagnosticada. Es la única rickettsiosis vesicular identificada en Europa. Su periodo de incubación es de 6-15 días.

Se inicia con la típica escara-mancha negra en el lugar de inoculación. Sigue con fiebre, cefalea, mialgias y desarrollo de una erupción papulosa con vesícula central a los 2-6 días (raro en palmas y plantas).

Suele ser benigna y autolimitada pero incluye manifestaciones neurológicas como fotofobia, vértigo, dolor al movimiento ocular y rigidez de nuca.

Tratamiento rickettsiosis

Doxiciclina 200 mg/día es el tratamiento de elección en adultos y niños:

-dosis convencional 200mg/día 7-14 días.

-dosis cortas 400 mg/día 1-2 días o 200mg 2-5 días igual de efectivas en FBM.

El riesgo de tinción dental en menores de 9 años durante 5 a 10 días de tratamiento es mínimo. En gestantes se usa josamicina. En alergia a tetraciclinas: azitromicina o claritromicina. También se pueden usar quinolonas 7-10 días como ciprofloxacino, pefloxacino y ofloxacino. Están contraindicadas en niños y gestantes.

En cuanto a la profilaxis, en las salidas al campo es mejor vestir con ropa clara para visualizar las garrapatas, llevar camisas con mangas largas y pantalones largos, calzados

altos, gorros, caminar por el centro de las vías evitando la vegetación abundante. Se pueden usar repelentes e insecticidas, permetrina para aplicar en las ropas y sobre todo a la vuelta de la excursión realizar una inspección detallada de todo el cuerpo y del cuero cabelludo.

No se recomienda la profilaxis antibiótica ante picadura de garrapata.

Bibliografía principal

1. Update on Tick-Borne Rickettsioses around the World: a Geographic Approach
2. P. Parola, C.D. Paddock, C Socolovschi, M. B. Labruna, O Mediannikov, T Kernif, M Yazid Abdad, J Stenos, Bitam, P-E Fournier, D Raout.
3. Clinical Microbiology Reviews p. 657–702 October 2013 Volume 26 Number 4