



ORIGINAL

Caso autóctono de rickettsiosis por *Rickettsia parkeri* en la Selva Paranaense, Misiones, Argentina



Katherina A. Vizcaychipi^{a,b,c,*}, Mabel D. Giménez^{b,d,e}, Natalia Casas^f, Susana Lloveras^{f,g}, Gabriel L. Cicuttin^h, Daniela Lamattina^b, Javier Marxⁱ, Williams Pedrozo^j, Miguel Rinas^k, Karen E. DeMatteo^l, Esteban Couto^b, Álvaro A. Faccini-Martínez^{m,n} y Rita Armitano^a

^a Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán», Ministerio de Salud de la Nación, CABA, Argentina

^b Instituto Nacional de Medicina Tropical, ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán», Ministerio de Salud de la Nación, Puerto Iguazú, Misiones, Argentina

^c Universidad del Salvador, Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias, Carrera de Veterinaria, Virasoro, Corrientes, Argentina

^d Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Puerto Iguazú, Misiones, Argentina

^e Universidad Nacional de Misiones, Posadas, Misiones, Argentina

^f Coordinación de Zoonosis, Ministerio de Salud de la Nación, CABA, Argentina

^g Servicio Zootopatología Médica, Hospital de Infecciosas «F. Muñoz», CABA, Argentina

^h Instituto de Zoonosis Luis Pasteur, Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CABA, Argentina

ⁱ Laboratorio del Hospital SAMIC, Puerto Iguazú, Misiones, Argentina

^j Dirección de Bioquímica, Ministerio de Salud, Posadas, Misiones, Argentina

^k Ministerio de Ecología y Recursos Naturales Renovables, Misiones, Argentina

^l Washington University in St. Louis and WildCare Institute-Saint Louis Zoo, St. Louis, Missouri, EE. UU.

^m Research Institute, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Bogotá, Colombia

ⁿ Servicios y Asesorías en Infectología-SAI, Bogotá, Colombia

Recibido el 17 de enero de 2022; aceptado el 2 de junio de 2022

Disponible en Internet el 24 de septiembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Rickettsia parkeri;
Fiebre manchada;
Enfermedades
transmitidas por
garrapatas;
Zoonosis

Resumen Se informa un caso autóctono de rickettsiosis por *Rickettsia parkeri*, ocurrido en junio del 2018 en la zona selvática del Parque Provincial Urugua-í, Misiones, Argentina, región sin registros previos de esta enfermedad en humanos. Se describen los aspectos epidemiológicos, ecológicos, clínicos y de laboratorio necesarios para el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado. Se resalta el hecho de considerar a las rickettsiosis como diagnóstico diferencial ante un paciente con síndrome febril agudo exantemático; el antecedente epidemiológico de exposición al vector característico de la región, garrapatas del género *Amblyomma*, es un elemento fundamental.

© 2022 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: kvizcaychipi@gmail.com, kvizcaychipi@anlis.gob.ar (K.A. Vizcaychipi).

KEYWORDS

Rickettsia parkeri;
Spotted fever;
Tick-borne disease;
Zoonosis

Autochthonous *Rickettsia parkeri* rickettsiosis in the Paranaense Forest, Misiones, Argentina

Abstract We report an autochthonous case of *Rickettsia parkeri* rickettsiosis occurred in June 2018 in a forested area of the Uruguá Provincial Park, Misiones, Argentina. No previous records of this disease in humans have been previously reported in this region. The epidemiological, ecological, clinical, and laboratory features required for a proper diagnosis and adequate treatment are described here. The fact of considering rickettsiosis as a differential diagnosis in a patient with exanthematic acute febrile syndrome is highlighted, being the epidemiological history of exposure to the vector (ticks of the genus *Amblyomma*) an essential element.

© 2022 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las rickettsiosis son un conjunto de enfermedades zoonóticas emergentes y reemergentes a nivel mundial. Son distinguidas por una serie de manifestaciones clínicas, desde leves hasta letales. En el continente americano, aunque existen casos bien documentados, la situación real de las rickettsiosis permanece aún poco conocida¹. Los agentes infecciosos causantes de estas enfermedades son bacterias patógenas intracelulares del género *Rickettsia*, que se transmiten por vectores artrópodos hematófagos, como las garrapatas, los piojos, las pulgas y los ácaros. Las garrapatas son los principales vectores de importancia para la salud pública. En la Argentina, las rickettsiosis se encuentran dentro de los eventos de notificación obligatoria².

Las rickettsias se mantienen en la naturaleza en un ciclo que abarca distintos vertebrados mamíferos, que actúan como reservorios, y distintos artrópodos, que actúan como vectores o reservorios; el ser humano es un hospedador accidental en este ciclo⁷.

Sobre la base de diferencias antigénicas, clínicas y epidemiológicas, las especies patógenas del género *Rickettsia* se han clasificado en 3 grupos principales: el grupo de las fiebres manchadas (GFM), que incluye más de 20 especies y cuyos principales vectores son las garrapatas duras (familia Ixodidae); el grupo tifus (GT), que incluye a *Rickettsia typhi* y *Rickettsia prowazekii*, y cuyos vectores son pulgas y piojos, respectivamente; y el grupo transicional (Gtr), que incluye especies como *Rickettsia akari* y *Rickettsia australis*, cuyos vectores son ácaros y garrapatas, respectivamente⁷.

La incidencia de las rickettsiosis del GFM está directamente relacionada con la distribución de las garrapatas vectores y de los posibles hospedadores amplificadores⁷. Otros factores importantes son la afinidad de cada especie de garrapata por parasitar al ser humano y la frecuencia con la que este entra en contacto con el hábitat del artrópodo. La distribución geográfica de estas garrapatas está determinada, en parte, por elementos bióticos, como la vegetación, y abióticos, como la temperatura y la humedad relativa, entre otros. Por último, la aparición de la enfermedad también depende de la susceptibilidad de cada persona⁷.

En Argentina, se han descrito hasta la fecha 2 escenarios epidemiológicos principales. El primero está representado por una rickettsiosis de alta letalidad, presente en la región de las Yungas (Salta y Jujuy), así como en el Chaco Húmedo

y en la región Chaqueña Seca. Esta rickettsiosis involucra a *Rickettsia rickettsii*, la especie más patógena del género, y está asociada a garrapatas *Amblyomma sculptum* y *Amblyomma tonelliae*, ambas pertenecientes al complejo *Amblyomma cajennense* sensu lato². De esta forma, toda el área del norte argentino donde se encuentren distribuidas estas garrapatas debe considerarse zona de riesgo epidemiológico. El segundo escenario epidemiológico comprende las provincias de Buenos Aires, Entre Ríos, Córdoba, La Rioja, La Pampa y San Luis, e involucra a *Rickettsia parkeri* sensu stricto como agente etiológico de una rickettsiosis de curso benigno, asociada a garrapatas *Amblyomma triste* y *Amblyomma tigrinum* como sus vectores^{2,15}.

Por otra parte, aunque aún no está definida su importancia en la etiología de las rickettsiosis en Argentina, vale la pena destacar la presencia de *Rickettsia massiliae* en garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires⁵ y su papel como agente etiológico de una rickettsiosis exantemática ocurrida en una mujer de dicha ciudad, cuyo diagnóstico se llevó a cabo en España⁸. Finalmente, cabe señalar la detección reciente de la especie *Rickettsia parkeri* cepa Atlantic rainforest en garrapatas *Amblyomma ovale* en la provincia de Misiones¹⁰.

El diagnóstico de las rickettsiosis, además de basarse en una aproximación serológica o molecular, es fundamentalmente clínico y epidemiológico; sin embargo, estas enfermedades suelen presentarse como un síndrome febril agudo exantemático y el antecedente epidemiológico de exposición al vector constituye un elemento fundamental⁷.

La rickettsiosis por *R. rickettsii* se presenta como un síndrome febril agudo exantemático, con compromiso sistémico y de carácter grave. Sin tratamiento, la tasa de mortalidad puede superar el 40%, pero se reduce hasta el 5% con una terapia antibiótica efectiva y oportuna^{2,7}. La rickettsiosis producida por *R. parkeri* se caracteriza por un cuadro clínico febril agudo asociado a manifestaciones inespecíficas, como astenia, mialgias, artralgias y cefalea. En algunos casos, se observa exantema generalizado maculopapular o vesículo-papular y, en más del 80% de los casos, se comprueba la presencia de escara de inoculación única o múltiple en el sitio de la picadura de la garrapata; esta se presenta como una lesión costrosa-necrótica, sin signos de flogosis y no dolorosa, que puede estar acompañada de

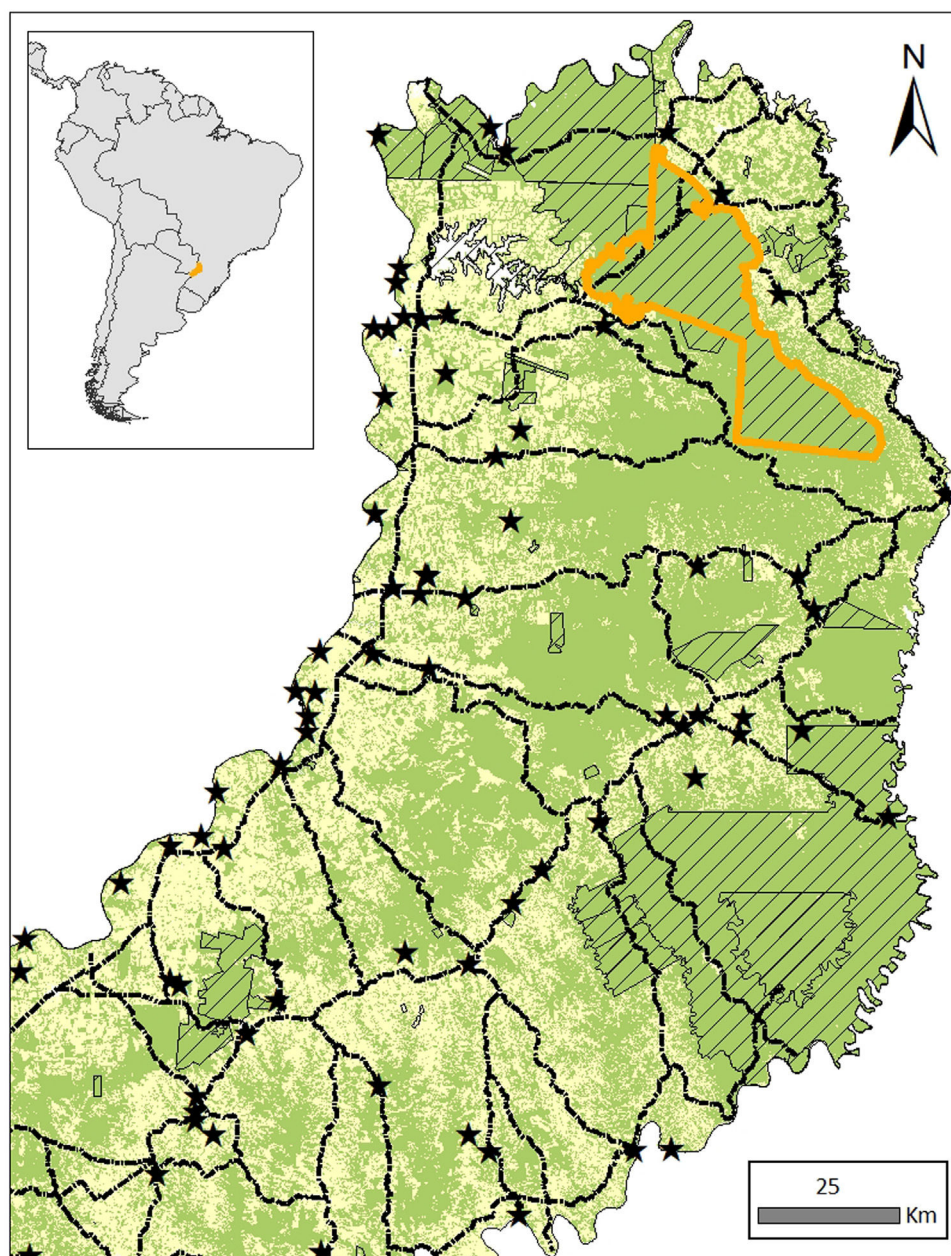


Figura 1 Zona geográfica de exposición a garrapatas durante la actividad laboral de la paciente; junio de 2018. De las áreas protegidas (trampilla simple), se destaca el Parque Provincial Uruguá-í (contorno naranja). Como referencia, se muestran pueblos-ciudades (estrellas negras) y rutas principales (líneas punteadas). Si bien las áreas protegidas se componen principalmente de monte atlántico (verde), se encuentran en una matriz de hábitat alterado fragmentado (amarillo).

linfadenopatía regional. Contrariamente al cuadro clínico causado por *R. rickettsi*, la evolución de esta última rickettsiosis suele ser benigna y autolimitada, con bajas tasas de hospitalización o complicaciones^{2,15}.

En virtud de lo descrito, se torna imprescindible incluir las rickettsiosis como parte de los diagnósticos diferenciales en la Argentina, principalmente en zonas endémicas para arbovirosis como el dengue, considerando que la clínica de ambas afecciones puede ser similar (p. ej., fiebre con o sin exantema), y que, en algunos casos, la confusión o un retraso en el diagnóstico puede resultar fatal². Así, es sumamente

necesario que los clínicos posean los conocimientos esenciales para distinguir una rickettsiosis de otras entidades.

En el presente trabajo se describe un caso autóctono de rickettsiosis por *R. parkeri* ocurrido en Misiones, provincia en la que no existen registros previos de esta enfermedad en humanos. Se describen los aspectos epidemiológicos, ecológicos y de laboratorio necesarios para el diagnóstico.

El caso ocurrió en junio del 2018, en una persona que estuvo en zonas selváticas del Parque Provincial Uruguá-í (PP-Uruguá-í). Este parque está localizado en el extremo



Figura 2 Área umbilical desde donde se retiró una costra (flecha).

nordeste de Misiones y protege uno de los biomas más amenazados (*hotspots*) a escala mundial: la Selva Paranaense de Misiones, un relictos de bosque húmedo tropical que se extiende desde Serra do Mar en Brasil hasta el este de Paraguay y el noreste de Misiones, Argentina (25° 50' 34" S, 54° 06' 08" O) (fig. 1). La Selva Paranaense alberga un conjunto intacto de vertebrados, incluyendo aves, muchos carnívoros medianos y grandes (p. ej., yagareté, puma y ocelote), grandes herbívoros (p. ej., tapir, venado y pecarí) y una vegetación exclusiva de esta área. Presenta un clima subtropical, con una temperatura media anual de 16-22 °C y una variación anual relativamente alta. Las precipitaciones oscilan entre los 1.000 y 2.200 mm por año^{4,12}.

El trabajo cuenta con el consentimiento informado de la paciente y cumple la Ley 25326 de Protección de los Datos Personales.

Caso clínico. Una mujer de 45 años, profesional de la salud, con antecedente de enfermedad de von Willebrand, realizó actividad laboral en el PP-Uruguá de Misiones (fig. 1) durante una semana de junio del 2018, con exposición a múltiples mordeduras de garrapatas. Al cuarto día de sus actividades laborales, la paciente inició con malestar general y cefalea intensa. A las 48 h, se le agregó fiebre y prurito en región costal derecha, abdomen y tobillo. Al día siguiente, apareció un exantema maculopapular en el miembro inferior derecho, en la región del tobillo y pie. Al sexto día del inicio de los síntomas, fue evaluada por un infectólogo del hospital local, quien, en el examen físico, constató exantema maculopapular a predominio de miembros inferiores, pequeñas escaras necróticas en abdomen y miembros inferiores y adenopatía inguinal derecha (fig. 2).

Los paraclínicos bioquímicos y hematológicos no demostraron alteraciones relevantes. Ante la posibilidad de tratarse de una rickettsiosis del GFM, se tomaron muestras de sangre para realizar estudios serológicos al sexto día de iniciados los síntomas. También se tomó muestra de las escaras de inoculación (ombligo y flanco derecho inferior) con un hisopo de algodón estéril, y se la colocó en tubo seco estéril para la detección de *Rickettsia* spp. mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Por otra parte, las serologías para dengue y brucelosis fueron negativas, al igual que exámenes de gota gruesa seriados y raspado de lesiones, lo cual descartó paludismo y escabiosis. Las muestras de suero e hisopado, acompañadas de la ficha epidemiológica, fueron enviadas desde Misiones al Servicio de Bacteriología Especial, INEI-ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán», CABA, a través de la Red de Laboratorios Nacionales, según las recomendaciones establecidas.

La paciente fue sometida a tratamiento antibacteriano con doxiciclina 200 mg/día, por 7 días, con respuesta favorable.

La determinación de anticuerpos IgM e IgG frente *Rickettsia* spp. se realizó mediante el kit comercial para inmunofluorescencia indirecta (IFI) (Focus Diagnostics, Cypress, California, EE. UU.), utilizando antígenos inactivados de *R. rickettsii* y *R. typhi*, según las indicaciones del fabricante. Se consideró como punto de corte una dilución inicial de 1:64.

La extracción de ADN de la muestra de hisopado se realizó con el kit comercial DNAeasy Blood and Tissue (Qiagen, Hilden, Alemania), siguiendo las instrucciones del fabricante. La amplificación parcial de un fragmento del gen rickettsial *ompB* se realizó según el protocolo descrito¹⁴. Se utilizó ADN genómico de *Rickettsia conorii* como control positivo en la amplificación por PCR. El fragmento amplificado fue secuenciado utilizando el kit comercial BigDye Terminator Cycle Sequencing (Applied Biosystems, Waltham, Massachusetts, EE. UU.) en un secuenciador ABI PRISM® 377 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Waltham, Massachusetts, EE. UU.). El producto final de la secuenciación se comparó con aquellas secuencias depositadas en la base de datos del GenBank del National Center for Biotechnology Information (NCBI) mediante la base de datos de colección de nucleótidos (nr/nt) BLASTn (NCBI, <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>).

El diagnóstico de rickettsiosis del GFM se confirmó por conversión serológica de 4 veces el título de IgG frente al antígeno de *R. rickettsii*. La primera muestra, frente al GFM, produjo resultado positivo tanto para IgM (dilución 1/64) como para IgG (dilución 1/128). Nuevas muestras de suero, colectadas los días 28 y 69 a partir del inicio de los síntomas, evidenciaron IgG positiva frente al GFM con diluciones > 1/512 en ambas muestras. Tanto las muestras de fase aguda como de fase convaleciente fueron negativas frente al antígeno de *R. typhi*. Se resalta que la prueba de IFI no permite un diagnóstico especie específico, de modo que los resultados obtenidos simplemente indican exposición al GFM, al cual pertenece *R. parkeri*¹⁴.

La secuenciación parcial del gen *ompB* a partir del hisopado de la lesión presentó una similitud del 99% con *R. parkeri* cepa Atlantic rainforest, número de acceso en el GenBank KY113111. Desafortunadamente, el material genético extraído fue insuficiente para evaluar otros genes rickettsiales; ante esta limitación, y siendo conservadores frente a la identidad genética, reconocemos la caracterización como «*R. parkeri* sensu lato», sin asignar una cepa específica.

El caso fue notificado y cargado en el Sistema Nacional de Vigilancia (SNVS 2.0) del Ministerio de Salud de la Nación¹¹. La importancia del caso se desprende de los siguientes puntos significativos:

1. Es el primer caso autóctono de rickettsiosis por *R. parkeri* en Misiones, y, posiblemente, en las demás provincias del noreste argentino.
2. La epidemiología, la clínica y la confirmación tanto serológica como molecular concuerdan con los casos asociados a dicha especie de *Rickettsia*, reportados en el bioma de bosque húmedo tropical («Mata Atlántica») de Brasil⁶.

3. Este hallazgo aporta a la epidemiología y el conocimiento médico regional de una zoonosis vectorial causada por el género *Rickettsia*.
4. Es probable que las rickettsiosis, en la provincia de Misiones, estén con frecuencia incorrectamente diagnosticadas y que las infecciones en las poblaciones rurales estén subdiagnosticadas por el bajo índice de sospecha, por superposición con patógenos con hallazgos clínicos similares y debido al acceso restringido al sistema de salud.
5. Animales silvestres de la Selva Paranaense de Misiones podrían ser hospederos amplificadores de *R. parkeri*^{9,10}.
6. El diagnóstico molecular se logró gracias a la obtención de una muestra de hisopado a partir de la escara de inoculación, lo que representa un método no invasivo, de fácil procesamiento y respaldado por la literatura científica, para el diagnóstico de rickettsiosis asociadas a escara de inoculación^{3,13}.
7. Es fundamental la capacitación integral en rickettsiosis, lo que debe incluir una mayor concientización sobre el tema y mejores conocimientos de la clínica y la epidemiología de esta afección, ya que es indudable que los profesionales médicos y veterinarios de la región aún no están familiarizados con esta enfermedad.

Como consideraciones finales, creemos importante resaltar las consecuencias epidemiológicas de morbilidad asociadas a la presencia de *R. parkeri* en zonas selváticas de Misiones, debido a factores antrópicos que alteran los ecosistemas y a la ecología y hábitat natural del vector y sus hospedadores, lo cual continuará siendo motivo de estudios en Misiones y la región, desde el enfoque integral de «Una Salud».

Financiación

Este trabajo no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Servicio de Bacteriología Especial, INEI-ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán», Ministerio de Salud de la Nación; Dr. Daniel Salomón (INMeT-ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán», Ministerio de Salud de la Nación); Laboratorio de Análisis Clínicos Elizabeth Husulak, Apóstoles, Misiones y a los Ministerio de Ecología y Recursos Naturales Renovables y Ministerio de Salud de la provincia de Misiones, Argentina.

Bibliografía

1. Abdad MY, Abou Abdallah R, Fournier PE, Stenos J, Vasoo S. A concise review of the epidemiology and diagnostics of rickettsioses: *Rickettsia* and *Orientia* spp. J Clin Microbiol. 2018;56:e01728–1817, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01728-17>.
2. Armitano RI, Guillemi E, Escalada V, Govedic F, López JL, Farber M, Borrás P, Prieto M. Fiebre manchada en Argentina. Descripción de 2 casos clínicos [Spotted fever in Argentina. Description of 2 clinical cases]. Rev Argent Microbiol. 2019;51:339–44.
3. Bechah Y, Socolovschi C, Raoult D. Identification of rickettsial infections by using cutaneous swab specimens and PCR. Emerg Infect Dis. 2011;17:83–6.
4. Bertolini MP, Gil G. Plan de Manejo del Parque Provincial Uruguái. Ministerio de Ecología y R.N.R. de la Pcia. de Misiones - Delegación regional nordeste argentino de la administración de parques nacionales. 1999:97.
5. Cicuttin GL, De Salvo MN, La Rosa I, Dohmen FE. Isolation of *Rickettsia massiliae* from *Rhipicephalus sanguineus* ticks, Buenos Aires (Argentina). J Parasitol. 2015;101:711–2.
6. Faccini-Martínez ÁA, Oliveira SV, Cerutti C Jr, Labruna MB. Febre maculosa por *Rickettsia parkeri* no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento. J Health Biol Sci. 2018;6:299–312.
7. Fang R, Blanton LS, Walker DH. Rickettsiae as emerging infectious agents. Clin Lab Med. 2017;37:383–400.
8. García-García JC, Portillo A, Núñez MJ, Santibáñez S, Castro B, Oteo JA. A patient from Argentina infected with *Rickettsia massiliae*. Am J Trop Med Hyg. 2010;82:691–2.
9. Krawczak FS, Labruna MB. The rice rat *Euryoryzomys russatus*, a competent amplifying host of *Rickettsia parkeri* strain Atlantic rainforest for the tick *Amblyomma ovale*. Ticks Tick Borne Dis. 2018;9:1133–6.
10. Lamattina D, Tarragona EL, Nava S. Molecular detection of the human pathogen *Rickettsia parkeri* strain Atlantic rainforest in *Amblyomma ovale* ticks in Argentina. Ticks Tick Borne Dis. 2018;9:1261–3.
11. Ministerio de Salud Argentina. Eventos de notificación obligatoria seleccionados: situación provincial. Rickettsiosis en Boletín Integrado de Vigilancia 439, Semana Epidemiológica 06 /2018. 94 pp.
12. Mittermeier RA, Robles GP, Hoffmann M, Pilgrim J, Brooks T, Mittermeier CG, Lamoreux J, da Fonseca GAB. Hotspots revisited. earth's biologically richest and most endangered terrestrial ecoregions. En: Conservation international. Mexico: CEMEX; 2004.
13. Mouffok N, Socolovschi C, Renvoise A, Parola P, Raoult D. Diagnosis of rickettsioses from eschar swab samples. Algeria. Emerg Infect Dis. 2011;17:1968–9.
14. Oteo JA, Nava S, Sousa Rd, Mattar S, Venzal JM, Abarca K, Labruna MB, Zavala-Castro J. Latinamerican guidelines of RIICER for diagnosis of tick-borne rickettsioses RIICER. Rev Chilena Infectol. 2014;31:54–65.
15. Romer Y, Borrás P, Govedic F, Nava S, Carranza JI, Santini S, Armitano R, Lloveras S. Clinical and epidemiological comparison of *Rickettsia parkeri* rickettsiosis, related to *Amblyomma triste* and *Amblyomma tigrinum*, in Argentina. Ticks Tick Borne Dis. 2020;11:101436.