

Infección por *Rickettsia sibirica mongolotimonae* en Cantabria, España



Rickettsia sibirica mongolotimonae infection in Cantabria, Spain

Sr. Editor:

Rickettsia sibirica mongolotimonae fue aislada por primera vez en 1992 en Beijín como una subespecie de *R. sibirica* a partir de garrapatas procedentes de la región de Mongolia Interior, de ahí su nombre¹. Su patogenicidad se ha comprobado en humanos, y aunque el número de casos descritos es pequeño, en los últimos años se ha comunicado de forma creciente².

Presentamos el caso de un varón de 29 años sin antecedentes médicos de interés que consultó en nuestro centro, en junio de 2021, por fiebre, malestar general, mialgias y cefalea de cuatro días de duración. Había regresado hacía dos días de unas vacaciones en una zona de campo en el Valle de Lueña (Cantabria), en el norte de España, y refería que había presentado una picadura de insecto en la cara externa del antebrazo derecho dos días antes de inicio de los síntomas. En el examen físico la temperatura era de 38 °C, la presión arterial 110/70 mmHg y la frecuencia cardíaca de 90 lpm. Presentaba una escara necrótica en el antebrazo derecho de aproximadamente 1 cm de diámetro, acompañada de cordones linfáticos en dirección proximal (fig. 1) y de una adenopatía axilar dolorosa de aproximadamente 1 cm no adherida a planos profundos. El resto de la exploración era normal. El hemograma mostraba una cifra de leucocitos de 6.100, con 930 linfocitos absolutos, y cifras de hemoglobina y de plaquetas normales. Las determinaciones bioquímicas, incluyendo transaminasas, fueron normales, excepto proteína C reactiva, de 16 mg/l (normal < 10,0). En la radiografía de tórax no había hallazgos relevantes. La detección de anticuerpos para *Rickettsia*, *Borrelia*, *Francisella tularensis* y *Anaplasma phagocytophilum* fue negativa, mientras que una PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real (Centro Nacional de Microbiología Carlos III, Majadahonda, Madrid) de una biopsia de la escara necrótica resultó positiva para *Rickettsia sibirica mongolotimonae*. El paciente fue tratado con doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 10 días, presentando mejoría clínica progresiva hasta la recuperación completa y desaparición de las lesiones cutáneas y de la adenopatía. Seis meses después permanece asintomático.



Figura 1. Cordón linfático en dirección proximal desde escara necrótica.

Además de síntomas generales como fiebre, malestar general y mialgias, las manifestaciones cutáneas de *Rickettsia mongolotimonae* son muy características, lo que permite un rápido diagnóstico de sospecha. Como en nuestro caso, suele tratarse de escara necrótica generalmente de pequeño tamaño en una extremidad que se presenta hasta en el 90% de los pacientes³, y se han descrito incluso casos con múltiples escaras acompañantes; esta lesión se puede continuar de un cordón linfático en dirección proximal de coloración rojiza que está presente en aproximadamente 45% de los casos y se acompaña de adenopatías locales⁴, por lo que se ha propuesto el acrónimo de RAL (rickettsiosis asociada a linfangitis, o LAR por sus siglas en inglés)⁵; se ha descrito también otro tipo de lesiones locales como exantema papuloso eritematoso en tronco y extremidades, linfadenopatía y alopecia cicatricial⁶. La infección es generalmente leve y responde bien al tratamiento con tetraciclinas, pero se han descrito casos con manifestaciones graves, como vasculitis retiniana, hiponatremia, shock, miopericarditis, encefalitis y fracaso renal agudo⁶.

El diagnóstico ha mejorado notablemente desde que se dispone de estudios de PCR específica en muestras de biopsia o frotis de la escara cutánea⁶. Los métodos serológicos son menos sensibles y tienen el inconveniente de reacciones cruzadas con otras *Rickettsia* que están presentes en nuestro medio⁷.

En Europa se ha aislado *Rickettsia sibirica mongolotimonae* en garrapatas de los géneros *Rhipicephalus* e *Hyalomma*, y la primera infección en humanos se diagnosticó en 1996 en el sur de Francia². Desde entonces, se han comunicado múltiples casos, en su gran mayoría en la región mediterránea (Francia, España, Portugal, Grecia y Turquía). También se han descrito casos en algunos países de África (Algeria, Egipto, Camerún y Sudáfrica)⁸. En España se han descrito varios casos predominantemente en la región de la costa mediterránea, centro y norte peninsular⁹. Hasta donde hemos podido averiguar, nuestro caso es el primero comunicado de contagio en la comunidad de Cantabria.

Bibliografía

1. Yu X, Jin Y, Fan M, Xu G, Liu Q, Raoult D. Genotypic and antigenic identification of two new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China. *J Clin Microbiol.* 1993;31:83–8.
2. Raoult D, Brouqui P, Roux V. A new spotted-fever-group rickettsiosis. *Lancet.* 1996;348:412.
3. Fleta-Asín B, Alonso-Castro L, Jado-García I, Anda-Fernández P. Detection by polymerase chain reaction of *Rickettsia sibirica mongolotimonae* in the skin biopsy of a rash: A case report. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:778–9.
4. Fournier PE, Gouriet F, Brouqui P, Lucht F, Raoult D. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: Seven new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1435–44.
5. Ramos JM, Jado I, Padilla S, Masia M, Anda P, Gutierrez F. Human infection with *Rickettsia sibirica mongolotimonae*, Spain, 2007–2011. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:267–9.
6. Loarte MDC, Melenotte C, Cassir N, Camilleri S, Dory-Lautrec P, Raoult D, et al. *Rickettsia mongolotimonae* encephalitis, Southern France, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:362–4.
7. Rajaelison P, Mediannikov O, Javelle E, Raoult D, Parola P, Aoun O. *Rickettsia sibirica mongolotimonae* human infection. *Travel Med Infect Dis.* 2018;26:72–073, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.07.002>.
8. Rajaelison P, Mediannikov O, Javelle E, Raoult D, Parola P, Aoun O. *Rickettsia sibirica mongolotimonae* human infection: A diagnostic challenge. *Travel Med Infect Dis.* 2018;26:72–3.
9. Aguirrebengoa K, Portillo A, Santibáñez S. Human *Rickettsia sibirica mongolotimonae* infection, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:528–9.

Sarah Davila-Arias^{a,*}, Elena Rabadan-Rubio^b,
Alvaro Rabadan-Rubio^c y Jose Alberto Arranz-Caso^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Veterinario clínico, Ciudad Real, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sarah9201@hotmail.com (S. Davila-Arias).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.06.012>

0213-005X/ © 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Proposal for antimicrobial therapy stewardship of lower respiratory tract infection in mechanically-ventilated patients based upon the Biofire® Filmarray® Pneumonia Plus panel results



Propuesta para la administración de la terapia antimicrobiana en la infección del tracto respiratorio inferior en pacientes con ventilación mecánica basada en los resultados del panel Biofire® Filmarray® Pneumonia Plus

Ventilator-associated lower respiratory tract bacterial infection (VA-LRTBI) is associated with high morbidity and mortality, notably when multidrug-resistant bacteria (MDRB) are involved and empirical antimicrobial therapy (EAT) is inadequate.^{1,2} Conventional semiquantitative culture-based antimicrobial susceptibility testing (AST) procedures performed on lower respiratory tract specimens return results approximately 48–72 h after specimen receipt. The BioFire® FilmArray® Pneumonia/Pneumonia plus Panel (FA-PP) (BioFire Diagnostics, LLC, Salt Lake City, UT) is a multiplex PCR panel that, in addition to respiratory viruses and “atypical” bacteria, tests for several bacteria commonly involved in VA-LRTBI (yielding semiquantitative estimates of bacterial loads) and seven genetic antibiotic resistance markers (*mecA/C* and *MREJ*, *bla*_{CTX-M}, *bla*_{KPC}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48-like}, *bla*_{IMP}, and *bla*_{NDM}); its use may provide clinically actionable results within about an hour of specimen reception. We and others previously demonstrated that FA-PP notably increases the diagnostic yield in LRTBI and narrows the time window for results compared with culture-based methods; this may prompt early EAT adjustment, which could be cost-beneficial by decreasing antimicrobial use and shortening the intensive care unit (ICU) stay.^{3,5,8,9} Nevertheless, consensus criteria for antimicrobial stewardship according to FA-PP results need to be established. Here, we present an actionable antimicrobial stewardship algorithm (Fig. 1) for early EAT adjustment in patients with suspicion of VA-LRTBI at the ICU of the Hospital Clínico Universitario de Valencia, based upon the FA-PP results, planned to be formally evaluated beginning June 2023 upon approval by the INCLIVA (Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Clínico Universitario) Ethics Committee. The algorithm was built based on several assumptions mainly derived from the literature available regarding FA-PP’s analytical and clinical performances^{3–9}: (i) the high negative predictive value of the assay for all targets in the panel; (ii) the potential etiological relevance of all detectable bacteria at any load (limit of detection: $\geq 10^{3.5}$ log₁₀/ml; limit of quantification, 10^4 log₁₀ copies/ml) in patients undergoing EAT; (iii) the frequent involvement of lower respiratory tract-colonizing MDRB in VA-LRTBI; (iv) bacteria other than those targeted by the FA-PP panel could be involved in VA-LRTBI (i.e. some Enterobacterales species and *Stenotrophomonas maltophilia*). As per protocol, based on consensus guidelines¹⁰ and local epidemiology,

a combination of two antimicrobials displaying antipseudomonal activity, including a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor (such as ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, meropenem or piperacillin/tazobactam) plus amikacin, quinolone or inhaled colistin, and an additional drug covering methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (mainly linezolid) is used as EAT for VA-LRTBI at our center. Proposed EAT adjustments based on FA-PP results are the following: (i) withdraw antimicrobial coverage of Gram-positive bacteria if MRSA is not detected; (ii) withdraw one of the two antipseudomonal agents if Gram-negative bacteria are not detected. In this scenario, quinolone therapy might be maintained if *S. maltophilia* is potentially relevant according to local epidemiology; (iii) maintain coverage of Gram-positive bacteria if MRSA is detected and consider discontinuing one antipseudomonal agent; (iv) discontinue one antipseudomonal agent if Enterobacterales with no genotypic resistant trait are detected; (v) withdraw EAT and administer ertapenem when extended spectrum β -lactamase-(ESBL)-producing Enterobacterales are detected; (vi) de-escalate to ceftazidime-avibactam if bla_{OXA-48-like}-producing Enterobacterales is detected; (vii) de-escalate to ceftolozane-tazobactam if non-metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* is detected; (viii) upon detection of metallo- β -lactamase-producing *P. aeruginosa*, administer ceftazidime-avibactam and aztreonam and inhaled colistin or cefiderocol in monotherapy; (ix) detection of *Acinetobacter baumannii* should prompt the administration of tigecycline and inhaled colistin or cefiderocol in monotherapy; (x) add oseltamivir if influenza virus is detected.

Several considerations related to the above: (i) in all the above scenarios, consider maintaining primary EAT regardless of FA-PP results when patients are severely immunosuppressed, present with septic shock, an additional infection source is suspected or MDR bacterial species not included in the panel are likely to be involved according to patient’s risk factors or local epidemiology; (ii) detection of two or more Gram-negative bacterial targets harboring genotypic resistant traits (if particular fermenting and non-fermenting bacteria are detected in combination) will require individualized antimicrobial therapy tailoring; (iii) the algorithm has been designed taking into consideration the bacterial epidemiology at our ICU, which may not be extrapolatable to other settings.

The suitability of ongoing antimicrobial therapy (either adjusted or not upon FA-PP results) in terms of coverage as well as treatment duration should be re-assessed within 48 h, following receipt of microbiological results from standard semiquantitative cultures and conventional AST, taking into consideration the patient’s clinical status. A concluding remark: this is a list of some of the many potential actions in terms of EAT adjustments that may be derived from FA-PP results. We naturally open our proposal for discussion, which we are confident will translate into tangible benefits for our ICU patients.