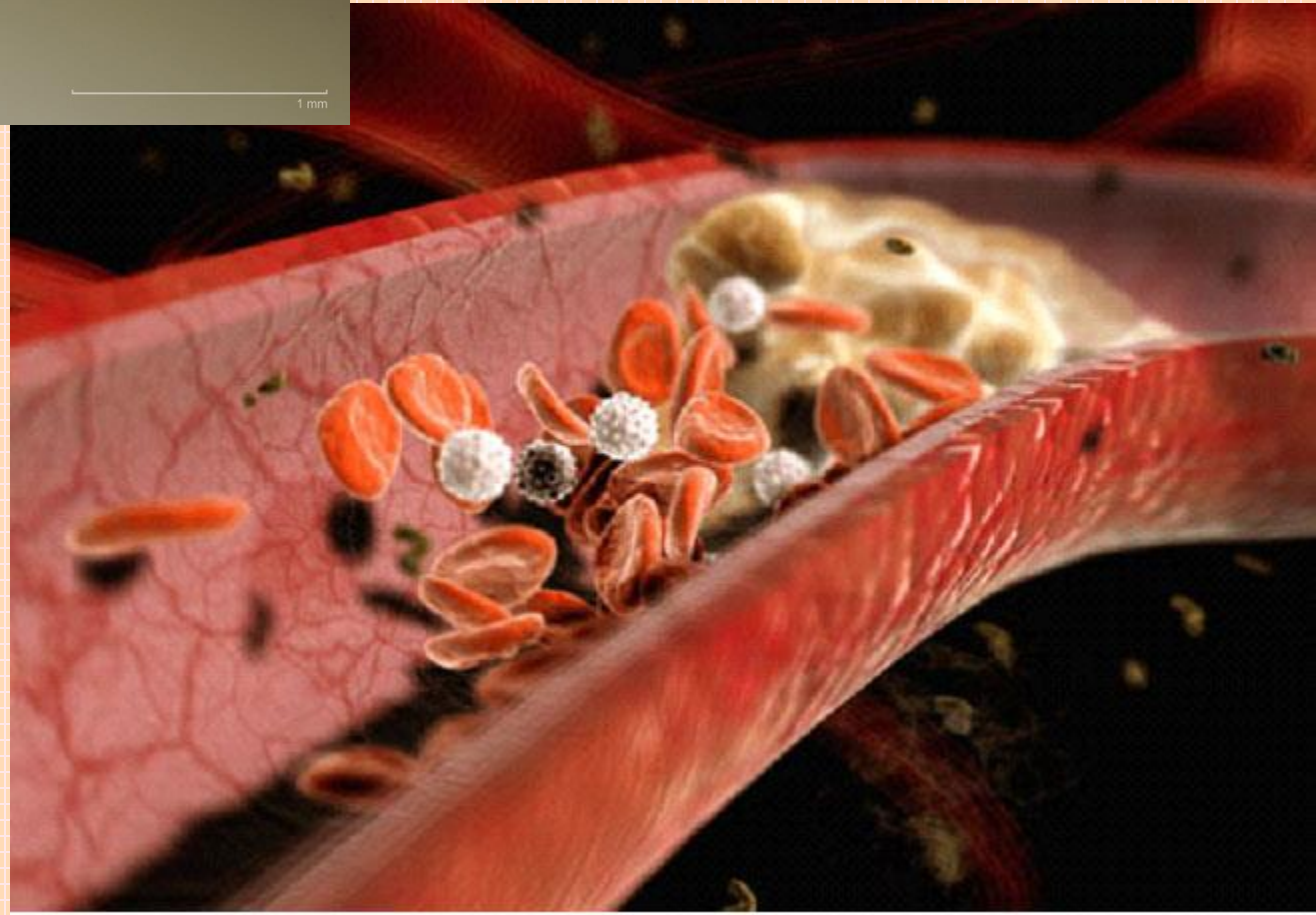


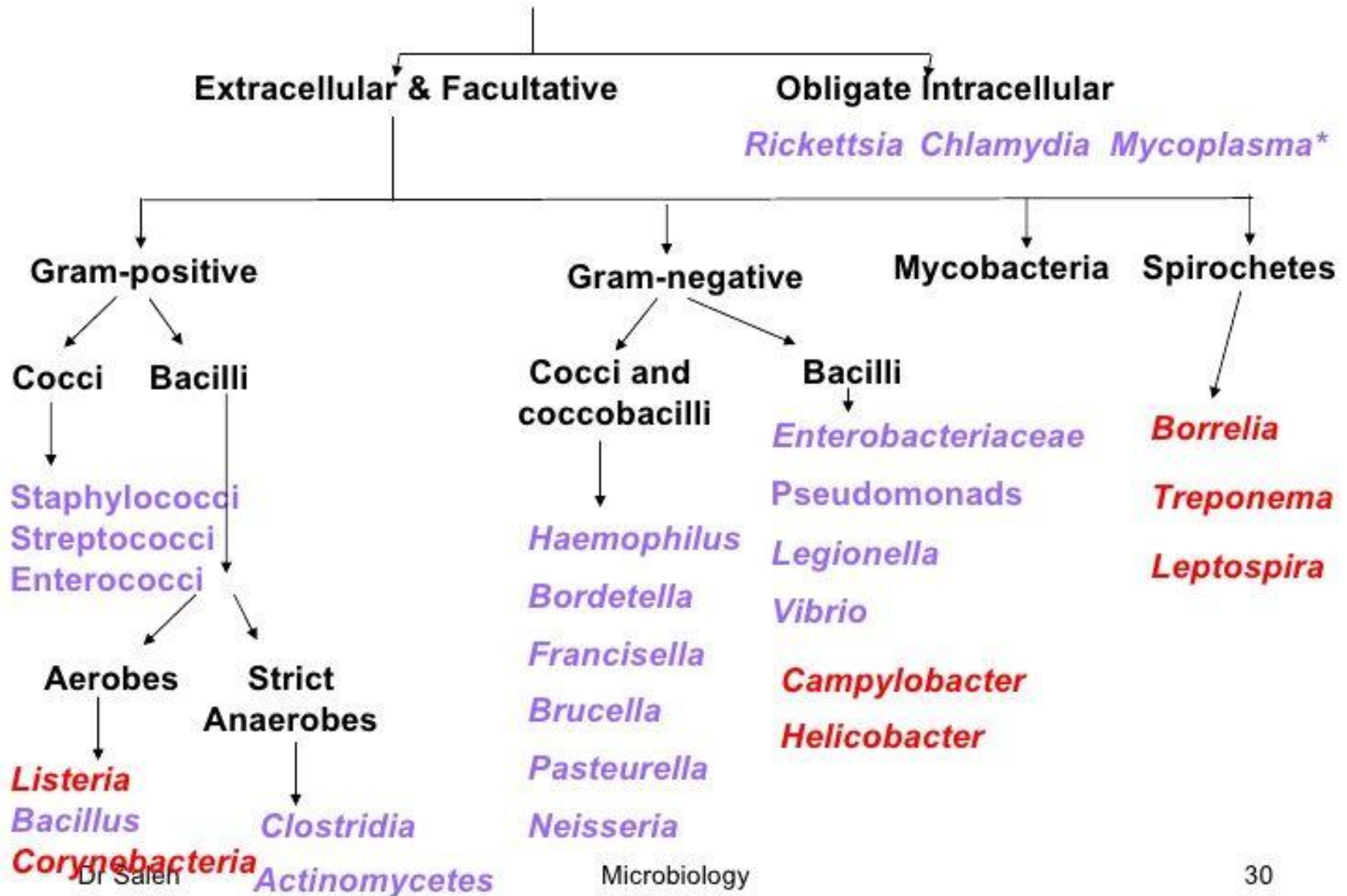


# **BOLI RICKETTSIALE**

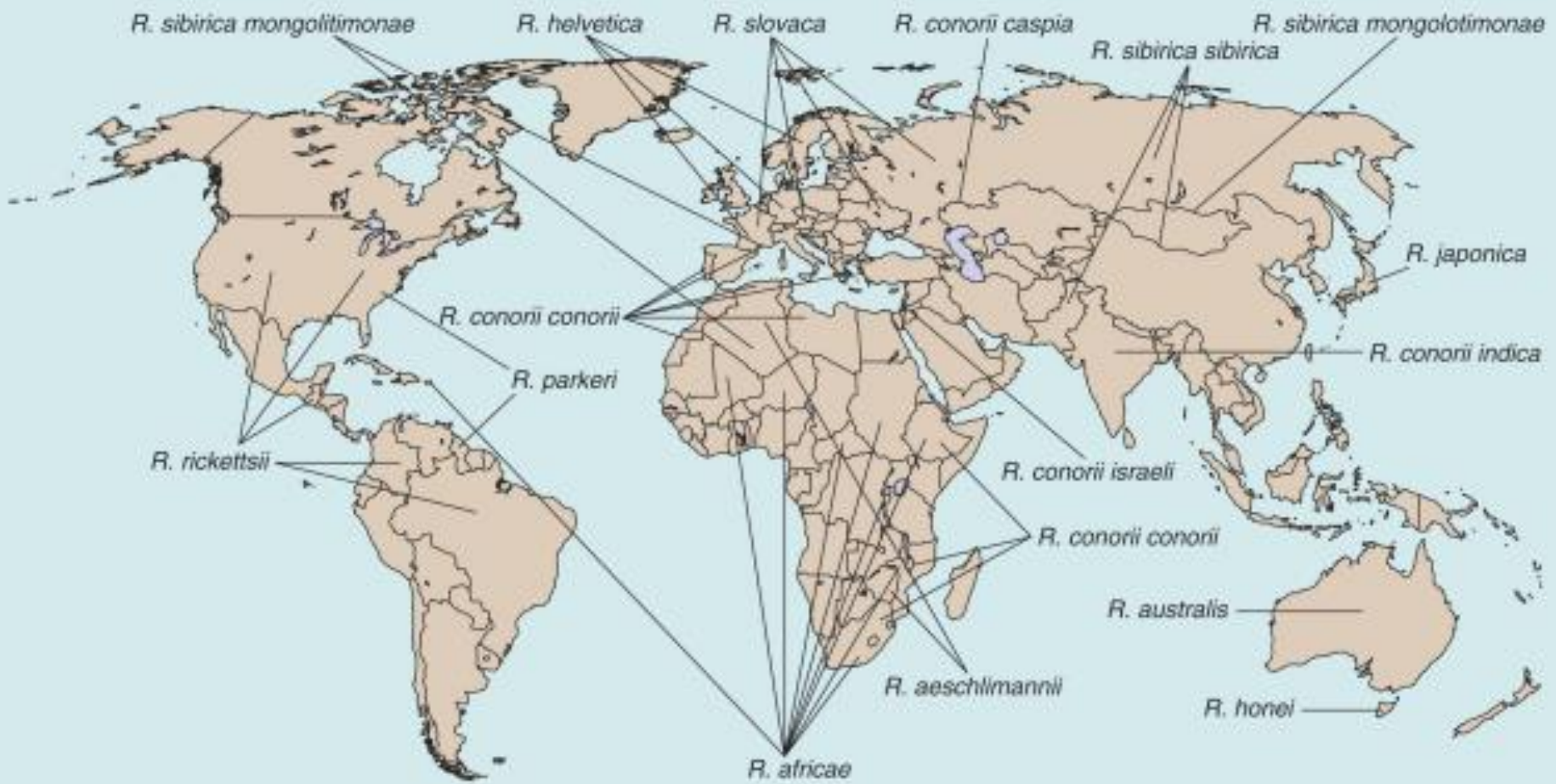


- Termenul „rickettsii” (*Rickettsia*) → savantul brazilian da Rocha-Lima în **1915**,
- primul reprezentant al cărora — agentul patogen al febrei Munților Stîncoși a fost descris în **1909 de patologul american Ricketts.**
- Rickettsiozele → deseori → febra de geneză neidentificată

# Overview of Medically Important Bacteria





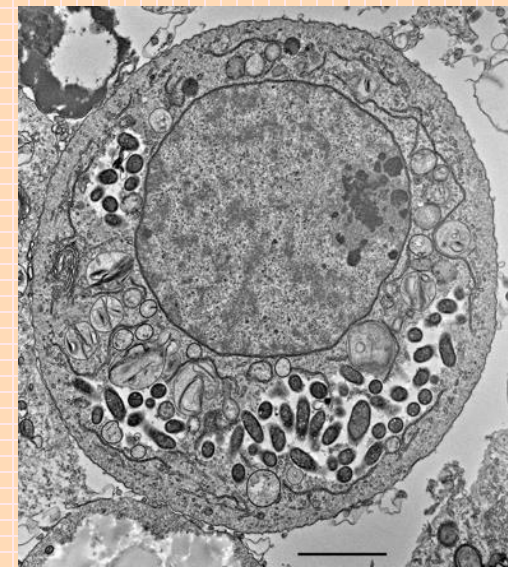
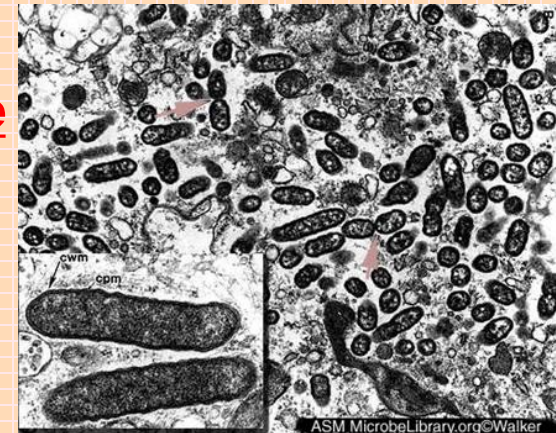
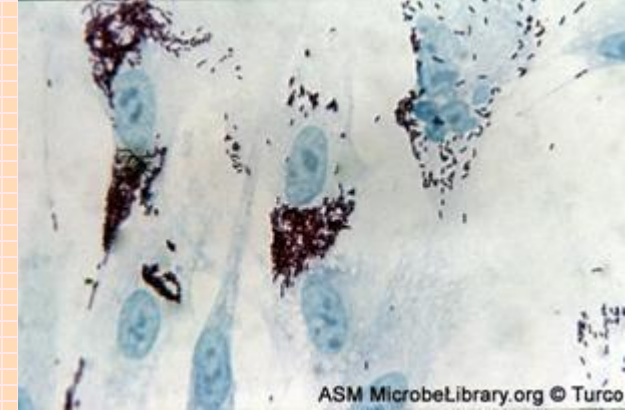


# Caracteristica rickettsiilor

- aspect pleomorf: cocobacili
- **aerobi**
- perete celular tip **Gram-neg**
- nu se vizualizează prin Gram
- **Colorația Giemsa** – roșii în citoplasma albastră.
- dezvoltare **intacelulară** obligatorie, **endoteliotrope**
- replicare prin fisiune binară

## ***Structura antigenică a rickettsiilor:***

- Ag corpuscular cu specificitate de specie
- Ag solubil cu specificitate de grup
- **nu elaborează exotoxine**
- **LPS slabă activitate endotoxinică**
- *Factori de patogenitate:* Hialuronidază; Hemolizina
- transmise **prin vectori**
  - puricii / păduchii → mase fecale = contaminativ
  - căpușele, trombicula → salivă = inoculativ
- **zooantroponoze** (excepție: tifosul de păduchi)



# Caracteristica rickettsiilor

- transmise **prin vectori**
  - puricii / păduchii →  
mase fecale = contaminativ
  - căpușele, trombicula →  
salivă = inoculativ
- **zooantroponoze**  
(excepție: tifosul de păduchi)

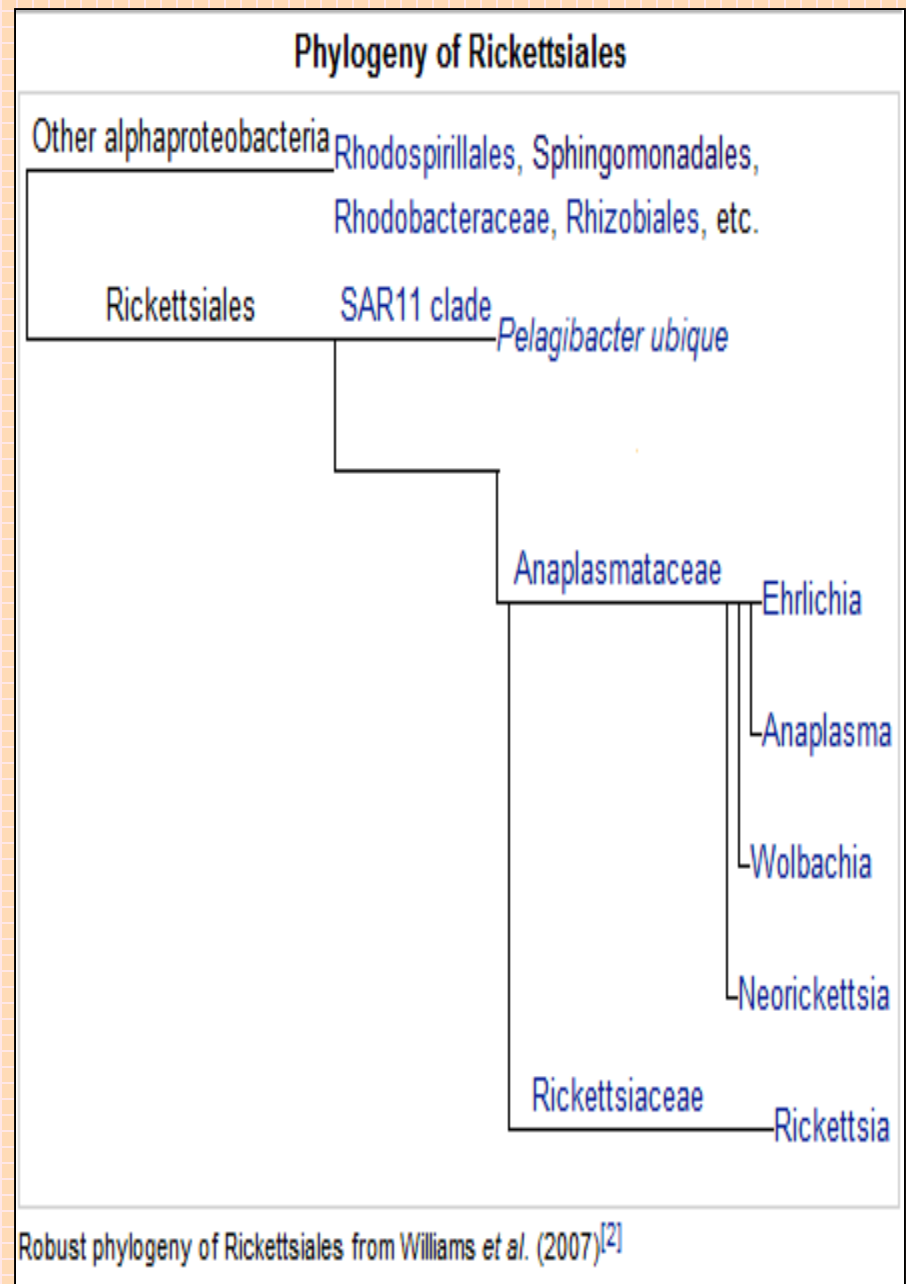
# Difference between rickettsia and Virus

Property	Rickettsia /typical bacteria	chlamydia	Virus
DNA/RNA	both	both	any one
Multiplication by binary fission	yes	yes	no
Cell wall with muramic acid	yes	yes	no
ribosome	yes	yes	no
Metabolically active enzymes	yes	yes	no
Inhibition by antibacterial enzymes	yes	yes	no
ATP synthesis	yes	No	no

**Ordinul Rickettsiales**  
**Familia Rickettsiaceae,**  
**genul *Rickettsia***  
**Familia Anaplasmatacesae,**  
**genul:**

- **Wolbachia**
- ***Ehrlichia*,**
- ***Anaplasma*,**
- ***Neorickettsia***

***Coxiella* (Q fever) → actualmente în**  
**ordinul *Legionellales***  
**([Weisburg et al., 1989](#)).**





# *Rickettsia* → classific: grupul febrei tifice, grupul febrei pătate

## Grupul febrei tifice:

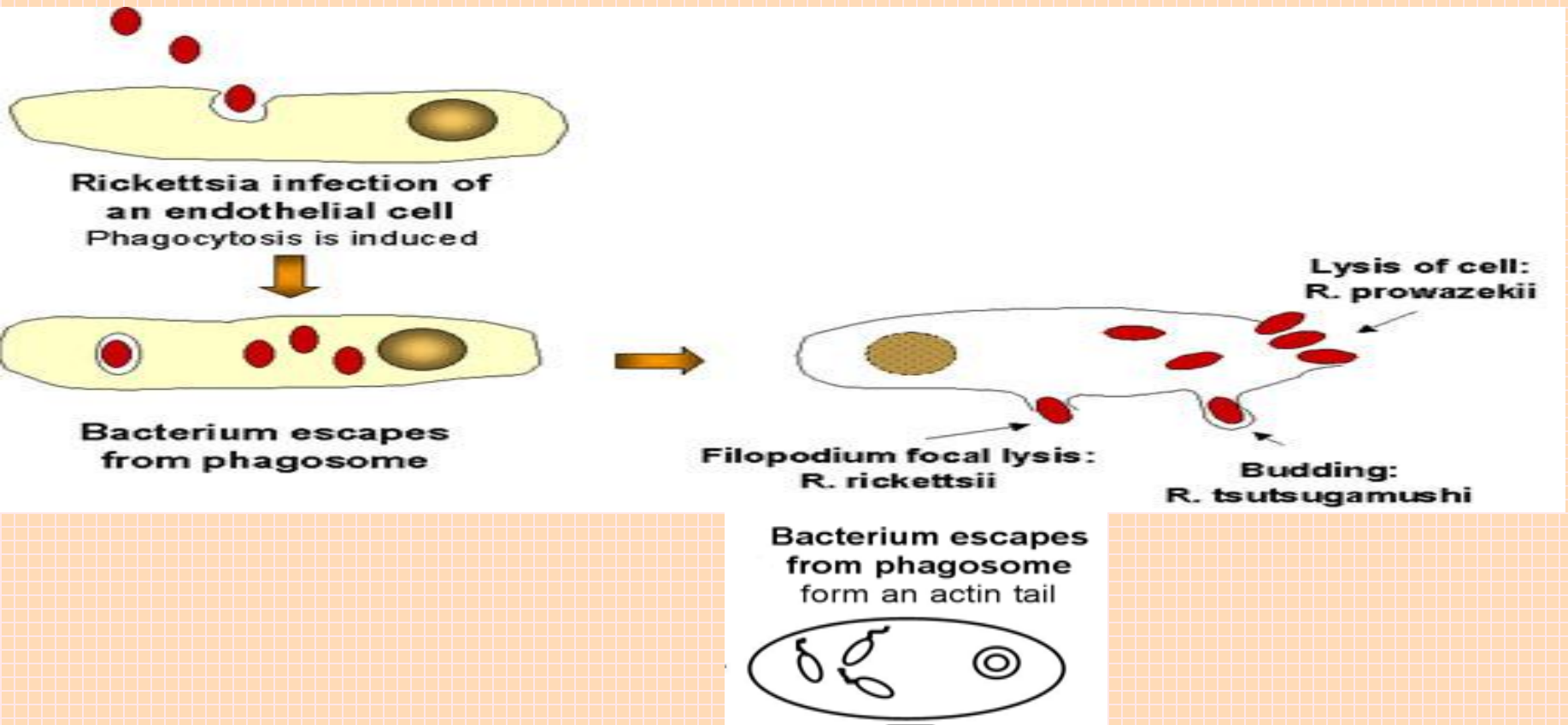
- în citoplasmă
- cantități mari
- «explodează» celula gazdă

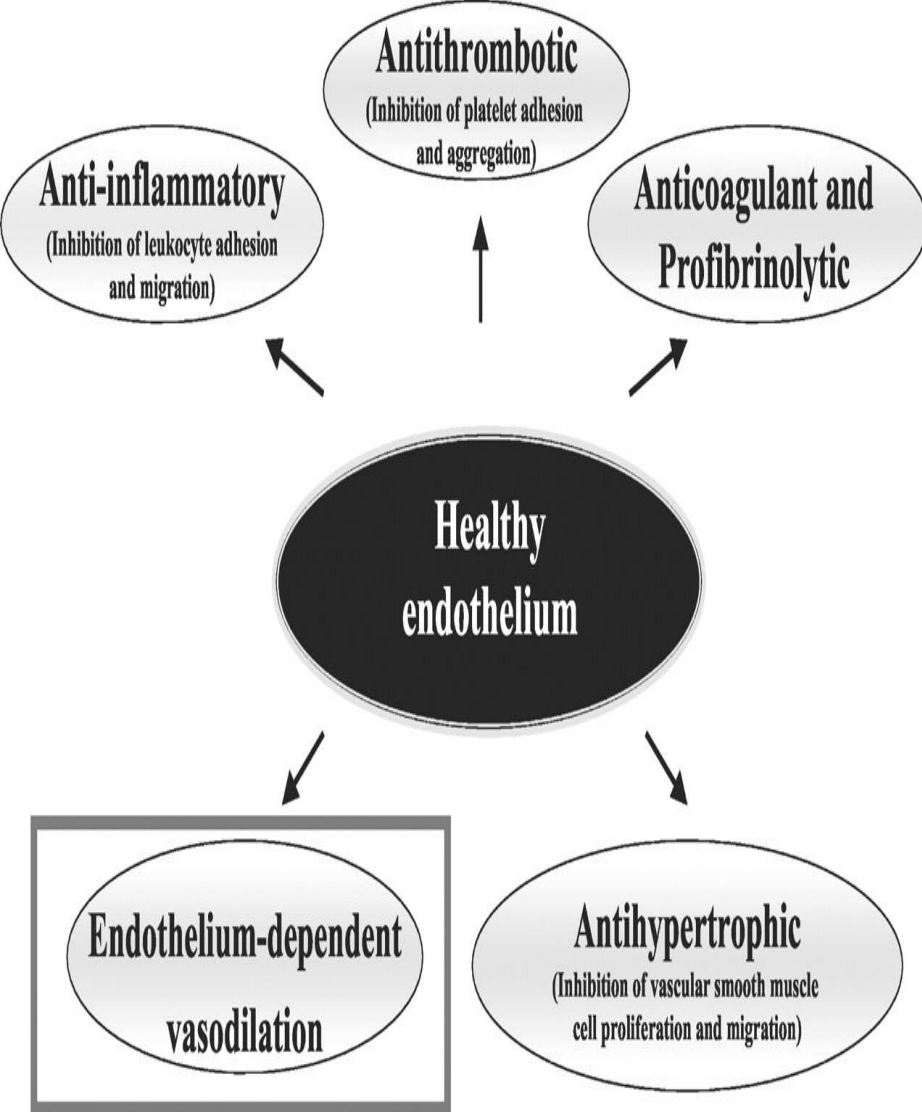
## Grupul febrei pătate:

- în nucleu + citoplasmă
- Rar acumulează cantități mari
- «înmușurire» din celula gazdă

transmis de purice și păduche

transmis de capușă



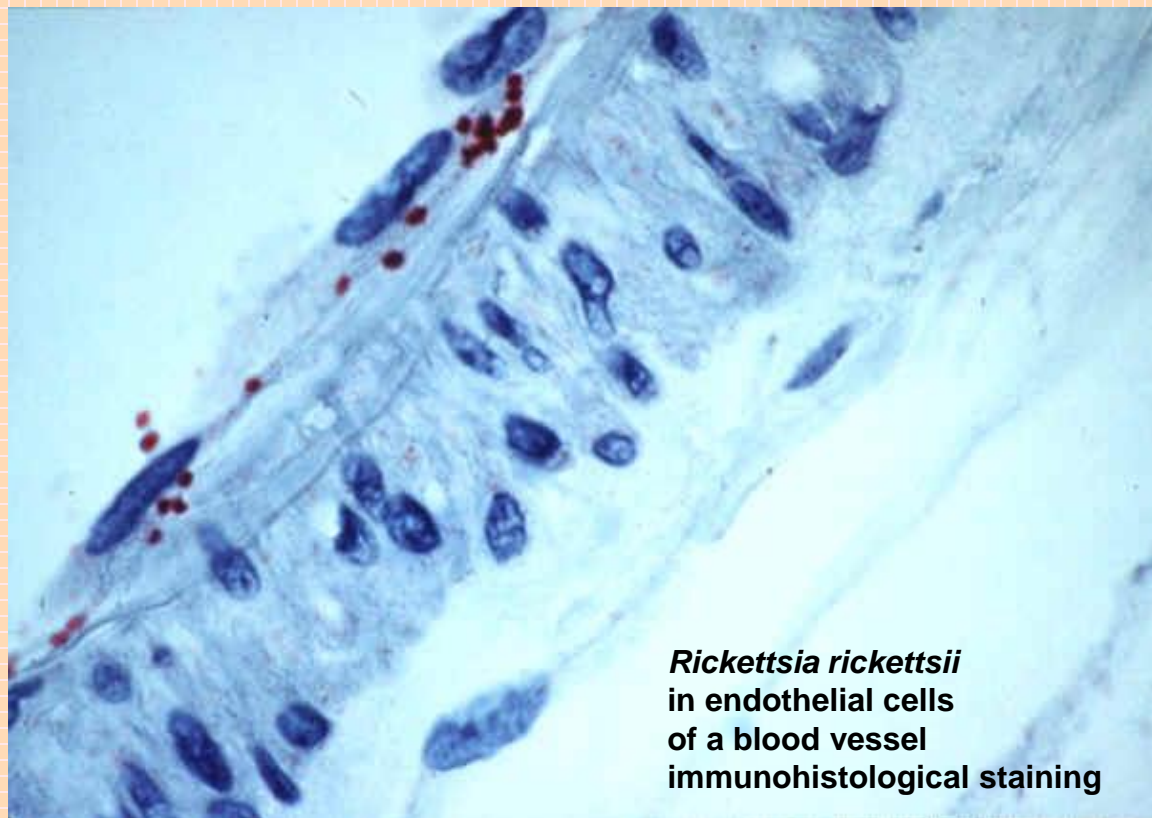


## Funcțiile endoteliului:

1. asigura echilibrul între **vasodilatație și vasoconstricție**
2. asigura echilibrul între **hemostază și fibrinoliză**
3. reglază conținutul **hidroelectrolitic** intra și extravascular;
4. limitează **adeziunea leucocitară**;
5. inhibă proliferarea **fibrelor musculare** netede din peretele vascular

# Etapele patogenetice

Răspîndire limfohematogenă + Multiplicare **intraendotelială**



scăpare de  
fagosomi

Distrugerea  
membrana  
fagosomală

R secretă:

- fosfolipaza D
- hemolizina C

# Etapele patogenetice

Răspîndire limfohematogenă + Multiplicare **intraendotelială**

difuzia intercelul. R

scăpare de fagosomi

distrugerea endotelioцитelor

arii de proliferare endotelială, infiltrare mononucleară, disfuncție endotelială

## Normal Endothelial Function

Dilatation  
Growth inhibition  
Antithrombosis  
Anti-inflammation

Constriction  
Growth promotion  
Prothrombosis  
Pro-inflammation

## Endothelial Dysfunction

Dilatation  
Growth inhibition  
Antithrombosis  
Anti-inflammation

Constriction  
Growth promotion  
Prothrombosis  
Pro-inflammation



# injuria endotelială

activarea plachetelor,  
generarea de trombine  
activarea sistem. fibrinolic

crește permeabil. vascul

tromboză

consumarea  
plachetor

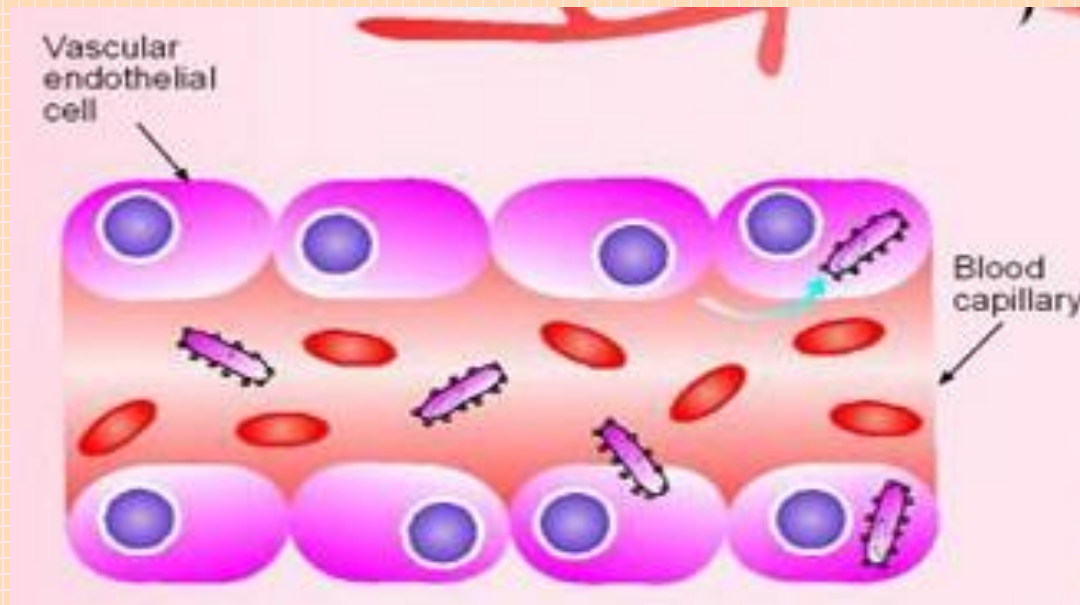
necroza  
ischemica

↓ P serică oncotică,  
scade volum plasmatic,  
edem,  
hipoalbum.,  
azotemie prerenală

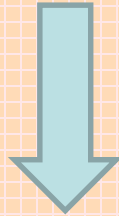
**Afectarea microcircul. :**  
SNC, cord, plamâni, rinichi

## Endotelita trombozanta cu inflamatie periadventitiala a vaselor mici

- *Trombii sunt frecvent localizați de o anumită parte a lumenului, care nu este ocluzionat.*
- Activarea plachetelor, generarea de trombine și activarea sistemului fibrinolitic par să reprezintă răspunsuri hemostatice fiziologice la injuria endotelială.



- *R. rickettsii* este mai invazivă decât alte rickettsii și infectă și celulele musculare netede vasculare



- creșterea permeabilității vasculare, edem, răspuns tisular cu celule mononucleare și hemoragie.

Spre deosebire de insecte,  
căpușele nu au cap, antene,  
torace sau abdomen

## Vectori

**Arahnida**

inoculativ  $\geq 6$  ore de alimentare

**Insecta**

contaminativ



transmitere transovarială =  
= vector + rezervor

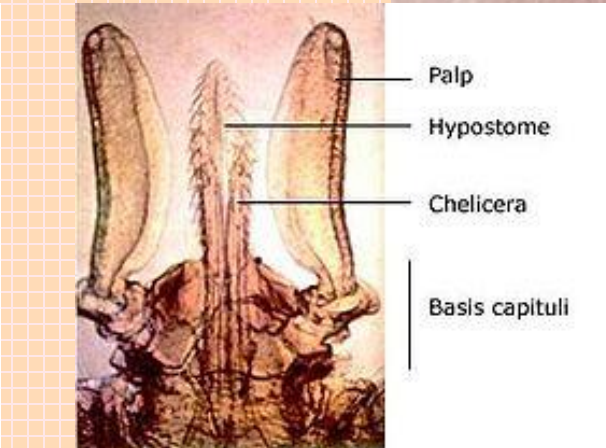
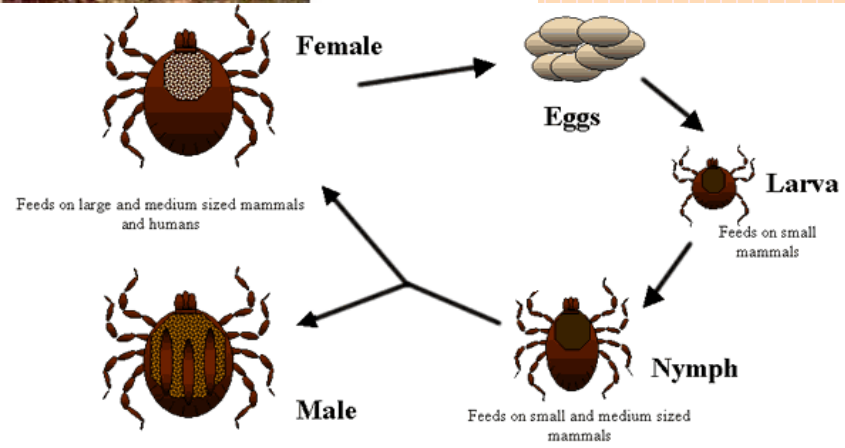
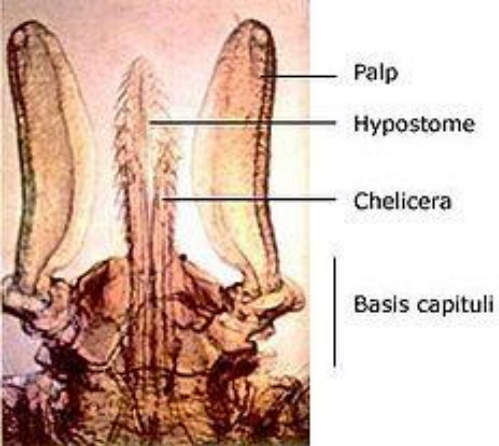
1. grupul febrei patate  $\rightarrow$  transmis de capușă
2. grupul bolilor tifice  $\rightarrow$  purice și paduche





# Ricketsiozele acariene





**Regn  
Animalia**

**Increngătura  
Arthropoda**

**Clasa  
Arahnida**

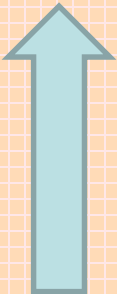
**Subclasa  
Acari**

**Ordinul  
Ixodida**

**Familia  
Ixodidae**

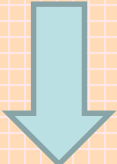


**Capusa,  
Rozatoare,  
Mamifere**

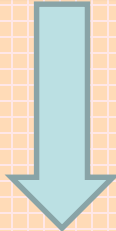
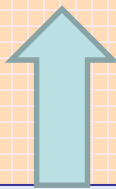
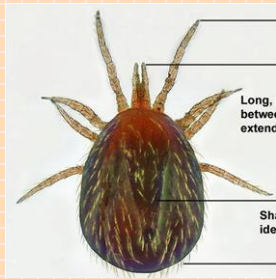


**Familia**

**REZERVOR**



**Familia  
Argasidae  
(capuse moi)**



**Capusa,  
Rozatoare,**

**Arahnida**

**Familia  
Ixodidae**

F. din Munții Stâncoși  
*R. rickettsii*

America Nord, ~Sud  
Canada, Mexic, Costa  
Rica, Panama,  
Columbia, Brazilia

F. butonoasă/  
Mediteran./ Marsilia /F.  
pătată sud Europei  
*R. conorii*

sud Europei (sub  
paralela 45), Africa,  
Asia S-V, S-C

*R.sharoni;*      *R.africae;*  
*R.japonica;*    *R.australis;*  
*R.slovaca,*      *R.helvetica;*  
*R.siberica,*      *R.mongolotimonae*

REZERVOR  
•Capusa,  
•Rozatoare,  
•Mamifere

**Familia  
Argasidae**

Tifosul de  
lăstăriș/  
de arbuști mici  
*Oriente*  
*tsutsugamushi*

Asia SE, Australia N,  
insule Ocean Pacific

REZERVOR  
•Capusa,  
•Rozatoare,

R.Veziculoasă  
*R. akari*

Universală





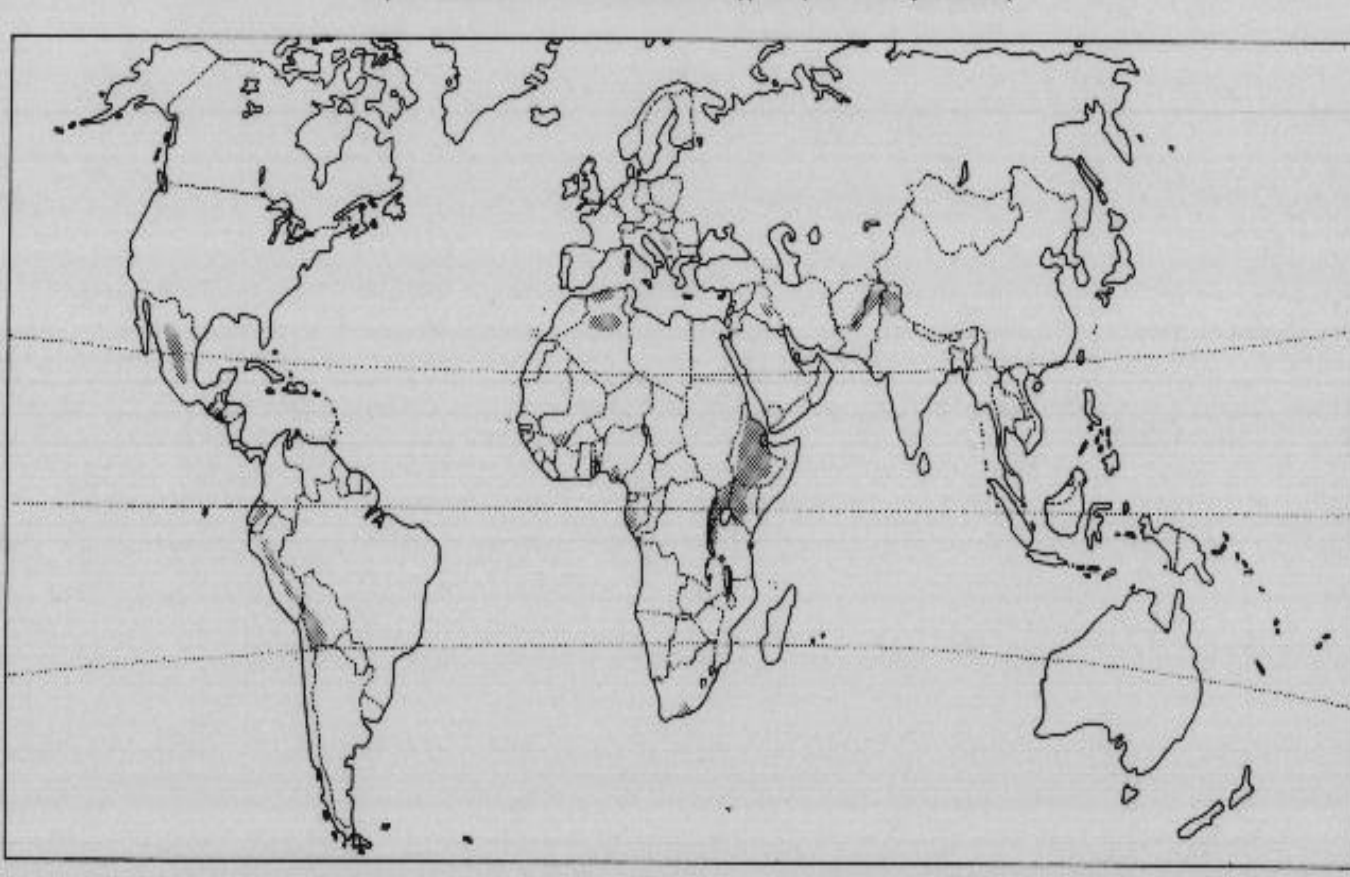
**Păduchii de corp** →  
ricketsioza



- Lice feed ~ every 5 hours
- Lice → persistent itching, dermatitis and considerable irritation
- Body lice lay >300 eggs, life cycle can be completed in 25 days.
- Eggs are deposited on clothing, nymphs & adults remain on clothing.
- R. multiply in epithelial cells of louse intestine → are voided with feces.
- After feeding, body lice defecate next to the bite
- Lice = host specific; do not leave the host unless the host's  $t^0$  changes significantly
- Infected lice die within 14 days

DISEASE	ORGANISM	VECTOR	RESERVOIR	Distribution
Tifosul exantematic/epidemic	<i>R. prowazekii</i>	<b>Păduchi</b> , ~ectoparaziții veveriței zburătoare <b>SUA</b>	omul, ~veverița zburătoare	universală

Map 29 Endemic Foci of Louse-Borne Typhus (*Rickettsia prowazekii*)



Epidemic typhus → known since 16<sup>th</sup> century & has been associated with famine & war.

# Recrudescence Typhus

Latent human infection with *R. prowazekii* for years after primary typhus

Waning immunity theoretically because of poor nutrition, age, alcohol, stress, or other factors

Reactivation of *R. prowazekii* infection

Rickettsemia

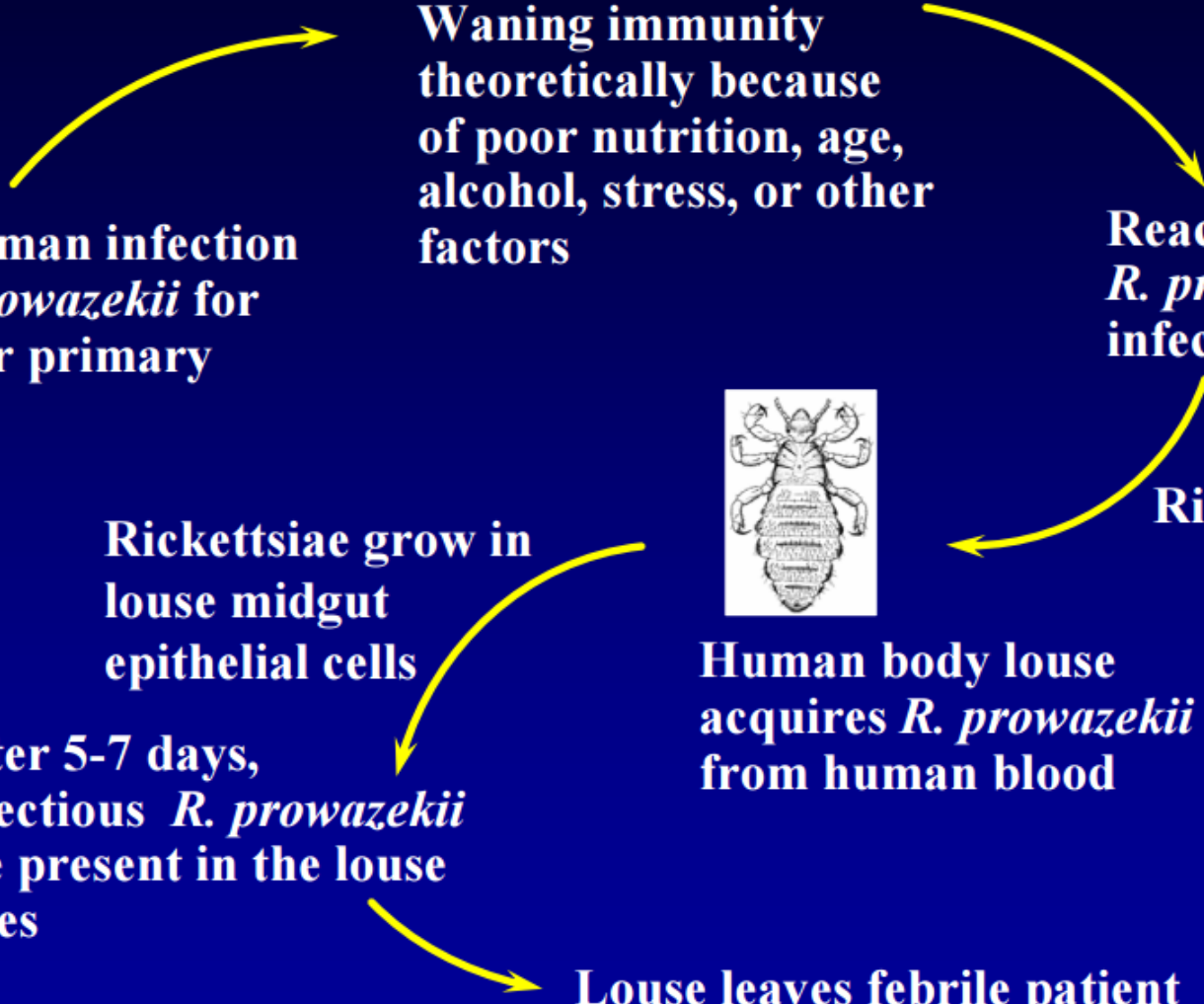


Human body louse acquires *R. prowazekii* from human blood

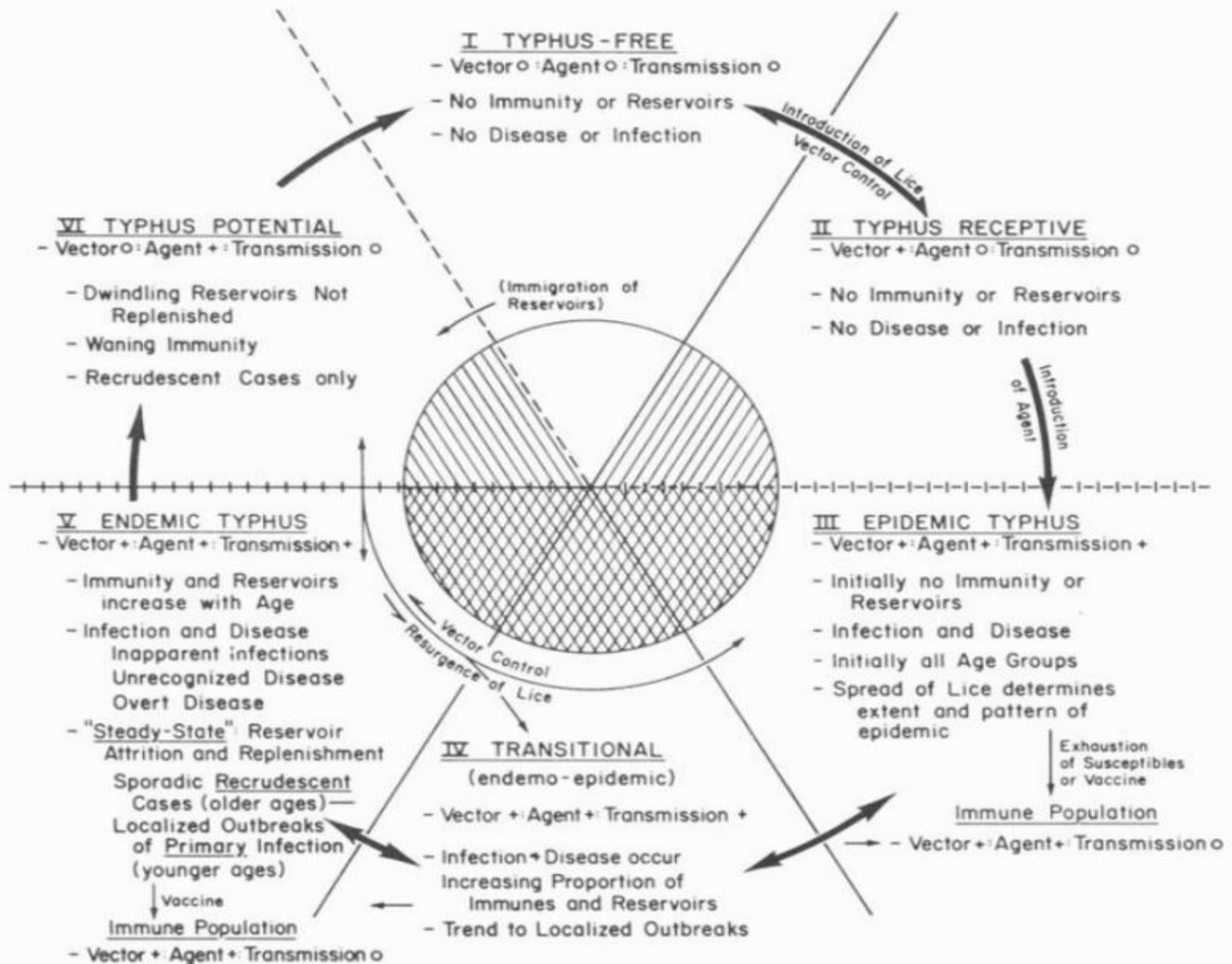
Rickettsiae grow in louse midgut epithelial cells

After 5-7 days, infectious *R. prowazekii* are present in the louse feces

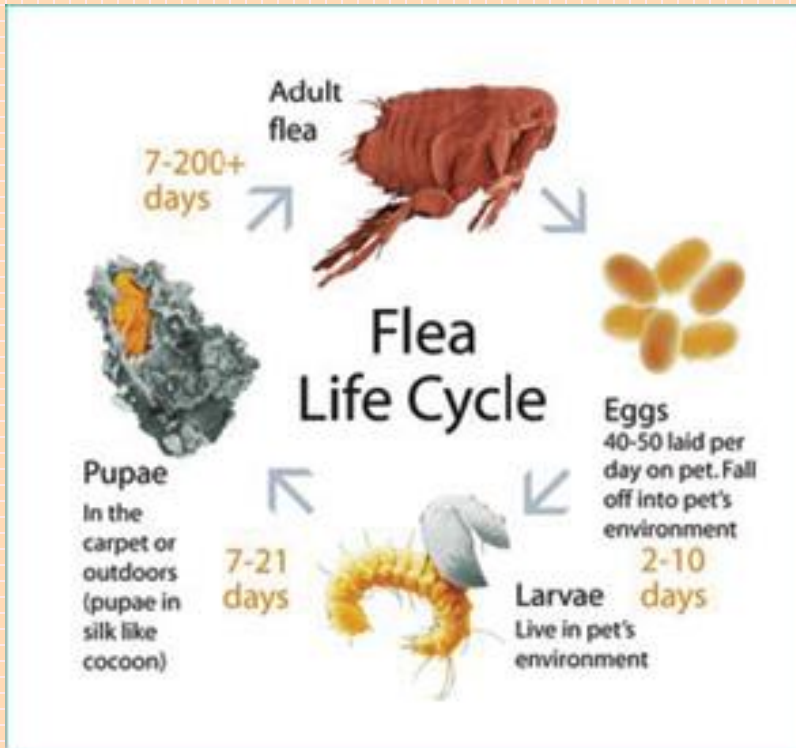
Louse leaves febrile patient



# NATURAL HISTORY OF "EPIDEMIC" OR "LOUSE-BORNE" TYPHUS

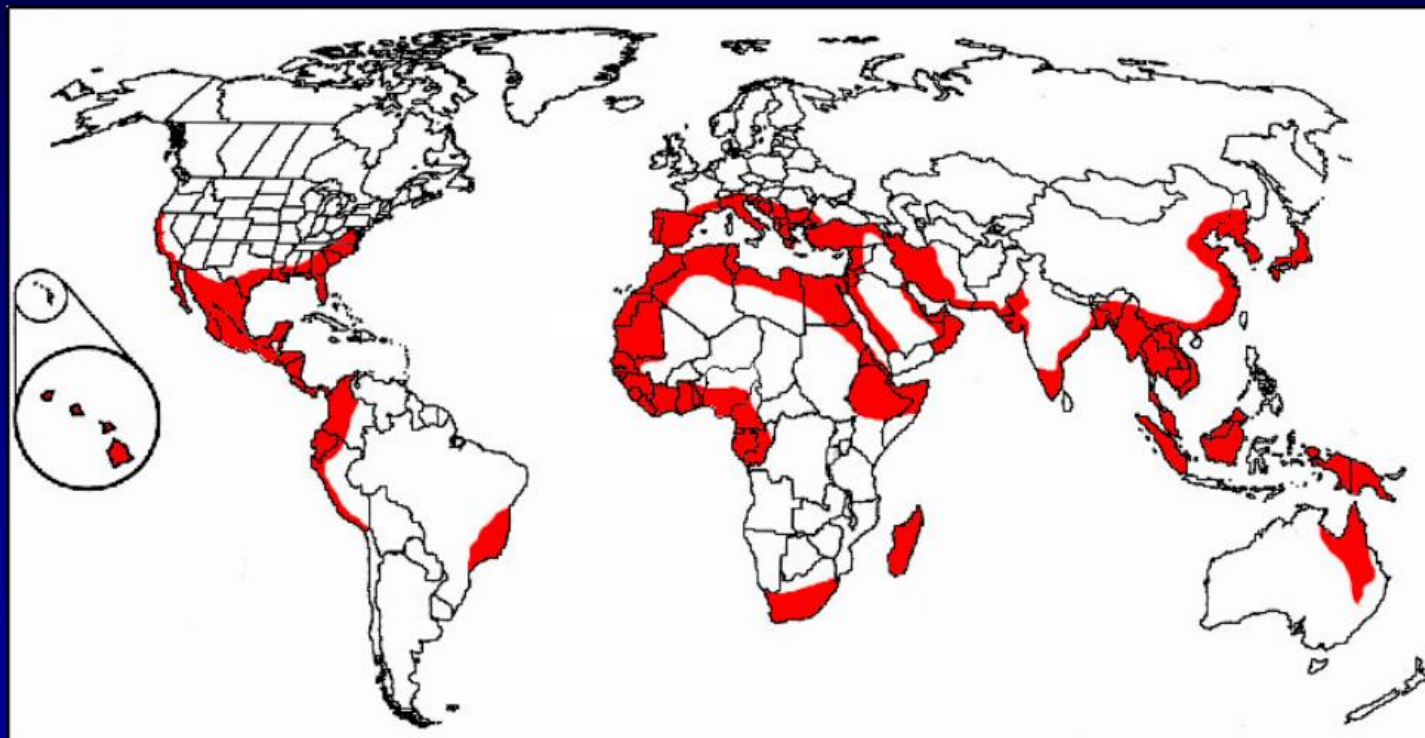




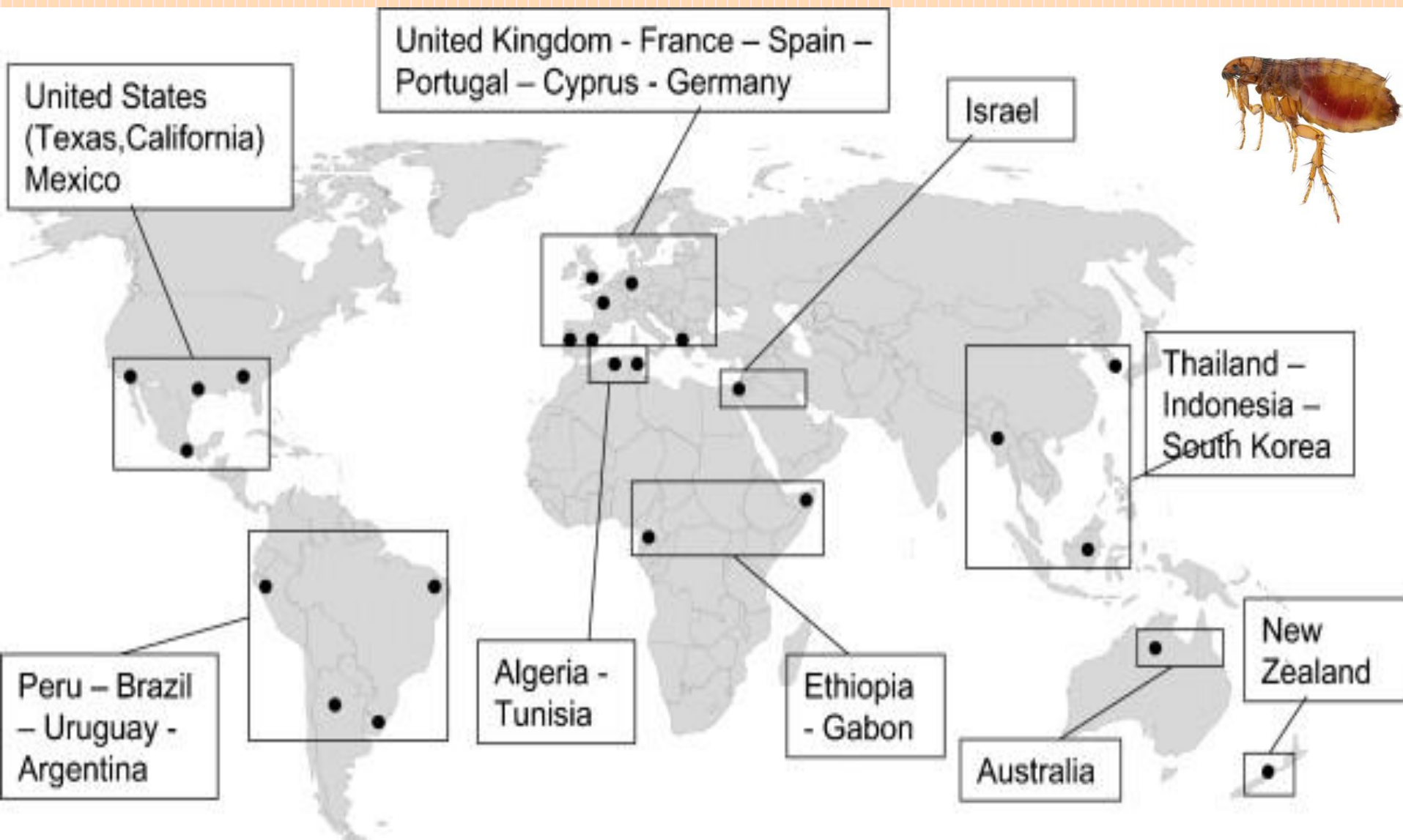


DISEASE	ORGANISM	VECTOR	RESERVOIR	Distribution
Tifosul murin / endemic	<i>R. typhi</i>	<b>purice</b>	rozătoare	universală

## Geographic Distribution of Murine Typhus



DISEASE	ORGANISM	VECTOR	RESERVOIR	Distribution
T. de purice de pisică, oposumi, raton, dihori	<i>R. felis</i>	<b>purice</b>	pisică, oposumi, raton, dihori	universală



## Durata perioadei de incubație (zile)

- Tifos epidemic-----6-15 (2-30)
- Tifosul murin ----- 6-18
- Tifosul Tsutsugamushi ----- 6-21
- Febra pătată din Munții Stâncoși -- 2-14
- Febra butonoasă ----- 5-10
- R. variceliformă ----- 9-17

### Infecții acute 2-3 săpt.

*R. prowazekii* ⇒ **recrudiscentă = boala Brill-Zinsser**, o formă uçoară, recidivantă de tifos epidemic, apare la zeci de ani de zile după boala acută

R.p. → în celulele sist. reticuloendotelial

# Aspect clinic

**R. determina varietate de forme:  
cazuri ușoare și autolimitate - fatale**

**In primele 3-5 zile**

**R. → dificil de distins de  
multe boli virale autolimitate**

- **Debut brusc**
- **Febră 38-40 C, frison,**
- **Cefalee accentuată**
- **Sindrom pseudogripal:  
fatigab., mialgii, artralгии, globalgii, ~tusea, ~fotofobie,**
- **Congestie conjunctivală**

**Frecvent, doar cand apar manif. severe tardive,  
care dezvolta la sfarș. I sapt. - in II sapt. boală →  
pts. tratați adecvat**



## **Escară de inoculare** / *afectul primar*

- **Anterior altor manifestări clinice**
- La locul mușcăturii de căpușă  
Macula → papula → veziculă → ulcer 1-2,5cm → crustă necrotică cu eritem perilezional, indolor → cicatrice
- + adenopatie regională, ~ limfangită
- ~ escare multiple

**Toate R. transmise de căpușe, cu excepția FPMS**

- R. Variceliformă 90%
- Febra Mediteraneană/ butonoasă 50%
- etc (*R. africae*, *R. slovaca*...) 80-90%
- Tifosul Tsutsugamushi 35-50%
- Tifosul de purice *R. felis* 15%

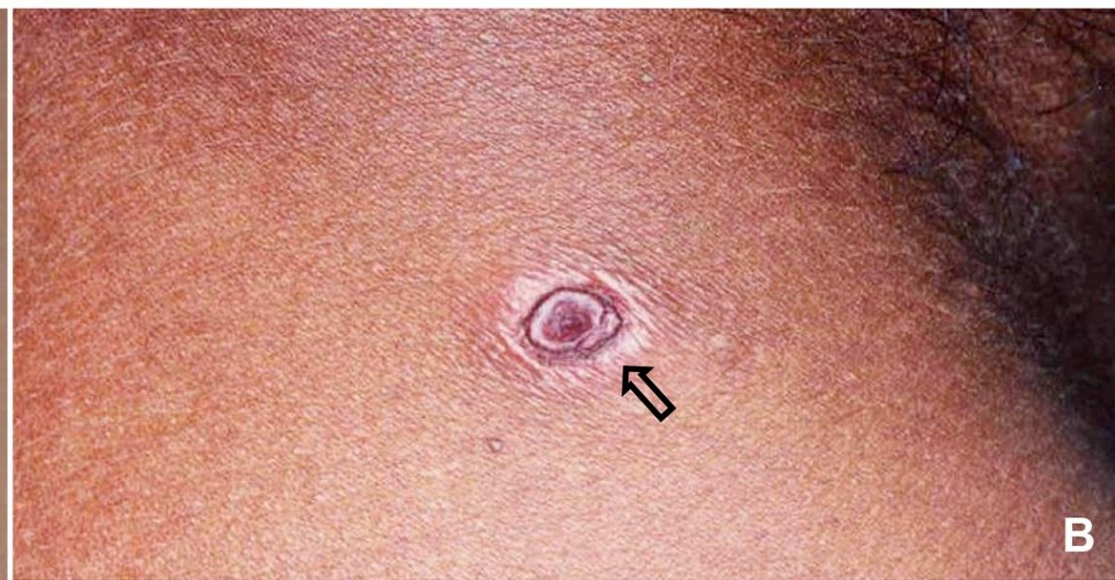
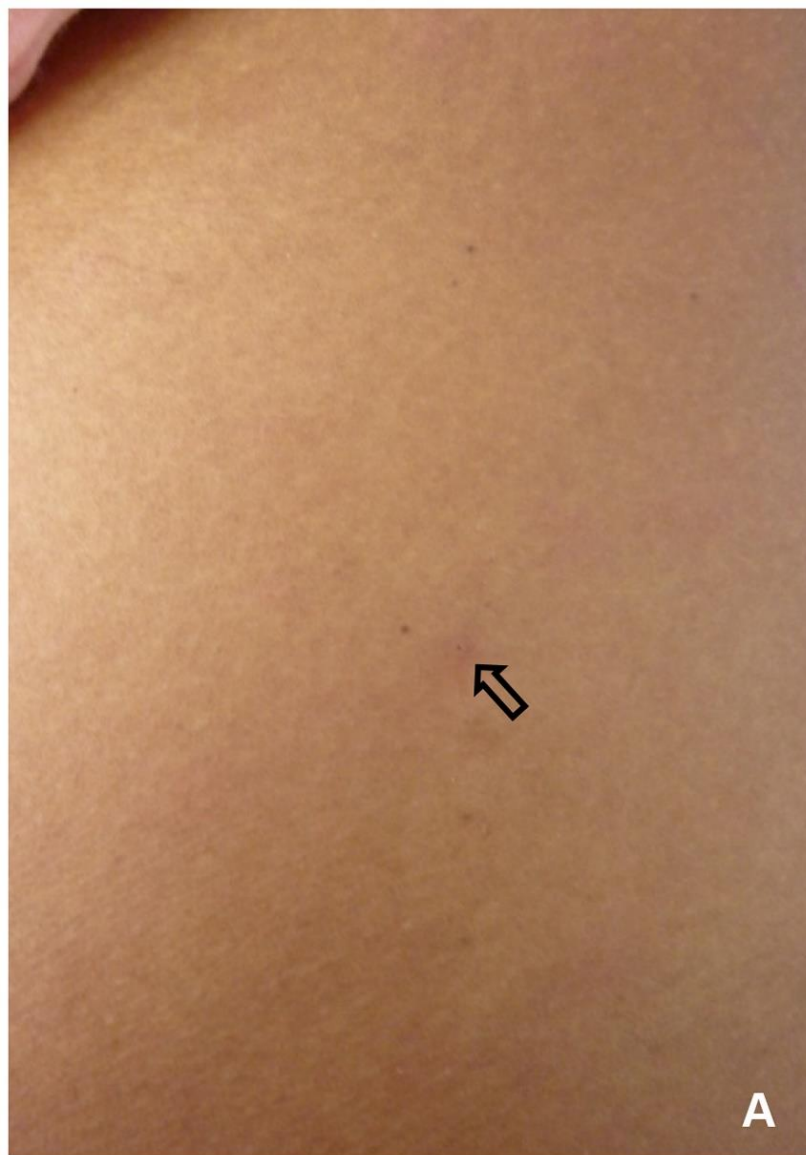




# **Rickettsia conori eschar**







**Tick bite marks found in patients, (A) a tick bite mark, ten days old, (B) a scarred tick bite mark, (C) a recent tick bite mark.**

# Erupții cu răspândire tip centriped

- **FPMS**: 3-5 zi {macula → maculopap. → +peteșială 50%  
începând pe încheiturile mâinilor și pe glezne; de obicei la a 5 zi: +palme, +tălpi, +față, abs– 10%
- **Febra butonoasă**: 3-5 zi {initial maculo-papular rozat, apoi papular indurat, apare în pusee repetate, mai multe zile, +palme, +plante, mai accentuat membre infer., nepruriginos, ~aspect purpuric +palme, +tălpi, +față

mai accentuat la nivelul  
membrelor inferioare

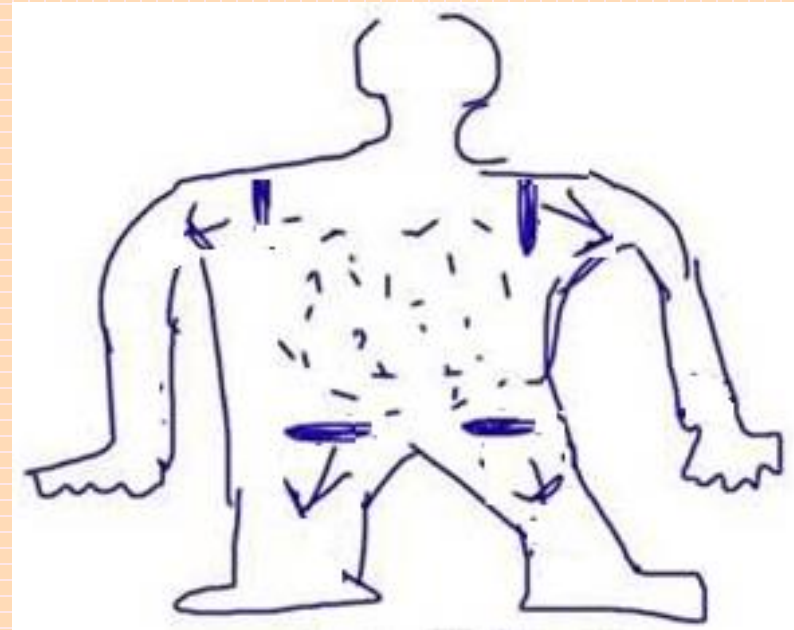




# Erupții cu răspândire tip centrifug

- Tifos exantimatic (*păduchi*): 4-5 zi, maculopapulară → + **peteșială**, abundentă, poate fi confluentă, **-palme, -tălpi, -față**
  - Brill – Zinsser: --//--, rash trecător maculopapular
- Tifosul endemic (*de purice*): 50%, 4-5 zi, maculopap, +/- palme, +/- tălpi, +/- față
- Tifosul Tsutsugamushi (*de acarieni*): 40%, 5-8 zi, maculară +/- palme, +/- tălpi, +/- față

\*\*\*\*\*



## R. Variceliformă (vărsatul rickettsial):

1-6zi, generalizată maculară → **papulovezicul.**, +  
enantem, **+palme, +tălpi, +față**



+ escară la locul mușcăturii cepușei de șoarece

# FPMS









**Febra  
butonoasa**





***Tifos epidemic***



# MANIFESTĂRI CLINICE ÎN CAZURILE SEVERE

## HEPATIC

Necroza focală a hepatocitelor, **nu duce la IHA**

↑ ușoară/moderată ALAT, bilirubina

## GI

Durere abdominală, vărsături, diaree

**SEVERE** → hemoragii GI

## CARDIOVASCUL

**Hipotensiunea**

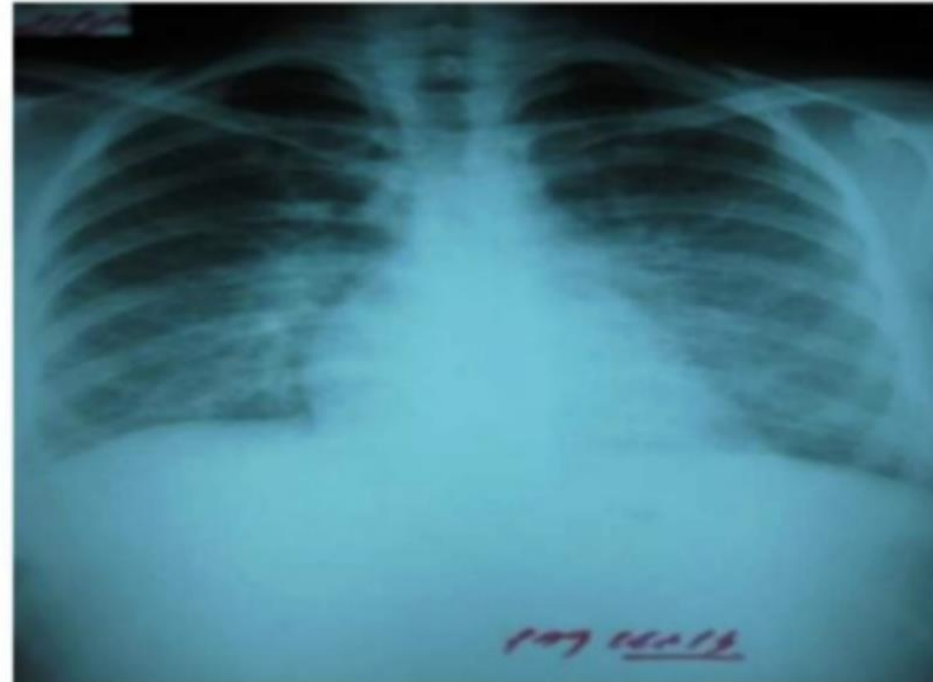
**SEVERE** → Miocardită interstițială, disritmie

# MANIFESTĂRI CLINICE ÎN CAZURILE SEVERE

## RESPIRATOR

- Pneumonie interstițială
- Edem pulmonar necardiogen
- ~ Detresă respiratorie severă
- ~ Efuziuni pleurale

- **X-ray of chest**- infiltrates, mostly bilateral



# MANIFESTĂRI CLINICE ÎN CAZURILE SEVERE

## SNC

- **Men.encef. :**
    - **Cefalee !!!**
    - **confuzie / letargie;**
    - **stupoare / delir;**
    - **ataxie, coma,**
    - **convulsii**
    - **LCR: 10-100cel./mm<sup>3</sup>, clar, proteino ↑, glico-N**
  - **paralizii de nervi cranieni**
  - **pierderea auzului, vertij sever, nistagmus, dizartrie, afazie**
  - **semne corticospinale unilaterale, clonus al gleznei**
  - **hiperreflexie, spasticitate, fasciculații**
  - **hemiplegie, paraplegie.**
- **Typhus = fever + mental status impairment and rash.**

## **MANIFESTĂRI CLINICE ÎN CAZURILE SEVERE**

**SEVERE → RENAL**

**Hipovol. + hipoTA = ↓ filtrare glomerul.**

**+ azotemie prerenală;**

**SEVERE → necroză tubulară acută cu IRA**

**SEVERE → CID**



# **Mortalitate**

*(preantibioticoterapie)*

- **Tifos exantematicus 10-40%**
- **FPMS 20-25%**
- **Tsutsugamushi 7-30%**
  
- **În cazurile netratate, moartea - în 2 săpt.**
- **>letalitate: diabet, alcoolism, insuf. cardiacă**
  
- **Excepțional - fulminant în 5 zile**  
(asociată cu pts cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, în relație cu un defect nedefinit de hemoliză)

# Factors in Severity of Rickettsial Illness

- Older age
- Male gender
- Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (and possibly other causes of hemolysis)
- Diabetes mellitus
- Alcoholism
- Sulfonamide treatment
- Probably other co-morbid conditions (e.g., cardiovascular disease)
- IFN- $\gamma$  SNP genetic polymorphism

# Diagnosticarea ricketsiozelor

## **Dificultate:**

- Manifestări clinice nespecifice la debut
- Diagnostic definitiv ⇒ seruri pare, în convalescență

## **Indicatori de suspiciune:**

- călătorie recentă în arealele endemice
- riscului de expunere la artropode
- escara de inoculare, exantemul
- modificările hematologice

# DURATA FEBREI

- Epidemic typhus - 2 -3 weeks
- Boutonneuse fever, Murine typhus, Tsutsugamushi - 2 weeks
- RMSF - 15-20 days, persistent
- Vesicular rickettsiosis - < 1week

## **Indici de laborator**

- **Leuco N /penie precoce, L-citoză tardivă, deviere stânga**
- **Trombocitopenie**
- **Severe = Anemie**
- **Hiponatriemie moderată (secreție inadecvată de hormon antidiuretic, ca răspuns la starea de hipovolemie)**
- **Creșterea moderată a ALAT**
- **↑ proteinelor de fază acută (prot.C reactivă, feritina, fibrinogenul etc.)**
- **↑ creatin kinazei serice (miozita, rabdomionecroza multifocală)**



# **Investigații de laborator**

SEROLOGIC – de rutina, accesibil  
doua probe la 2-sapt minim, crestere de 4 x

(↑ **Anticorpi serici la 7-10 zi !!!**)

- **RFC (fixare a complementului)**
- **HA pasiva,**
- **latexaglutinare,**
- **IF (imunofluorescență)**
- **ELISA**
- **Microaglutinare latex**
- **Reacția Weil-Felix (in tuburi), **Kudicke Steuer** (pe lama) – ser de convalescent aglutineaza suspensia de Proteus vulgaris (tulpini OX-19, OX-2, OX-K) IgM, **apar la 7 zi, sunt nespecifice, abs în R.variceliformă****
- **Indirect fluorescent antibody test can be used to quantitate the IgM & IgG response (to distinguish epidemic typhus from Brill-Zinsser)**

# Tratamentul

- De elecție – tetraciclinele
- De rezervă – Chloramphenicol (gravide)
- Sulfonamidele accelerează creșterea rickettsiilor → contraindicate!
  - Doxaciclini 100 mgx2/zi (per os, IV)
  - Tetraciclini 25-50mg/kg/zi în 4 prize
  - Cloramphenicol 500 mgx4/zi
  - **Febra cedează în 24-48 ore**
  - Durata optimă de tratament  $\geq 3$  zile după cedarea febrei

## **CAZ CLINIC**

- **Adult 71 ani**
- **Febră 5 zile**
  - **fever 40°C, frison, fatigabilitate**
  - **cefalee frontală f.severă, fotofobie**
  - **sindr. meningeal – negativ**
- **Erupții maculopap., abundente: torace, membre, -față, -palmé, -tălpi**
- **Hepatomegalie +2cm**
- **Tratamentul cu augmentin - ineficient**

# **CAZ CLINIC**

- Copil, 14 luni, întoarsă recent din SUA
- 4 zile - febră 38-39°C.
- A 4 zi → erupție maculopapul + peteșii membre
- + ceftriaxone.

## **A 6 zi:**

- pneumonie dreapta bazal
- vărsături,
- febră 41°C.

- L  $10.2 \times 10^9$ ;
- trombocite  $46 \times 10^9$ ;
- ALT 99 U/L

- Dinamica negativă
- Deces – 9 zi de la debut