

Caso clínico

Choque séptico por ehrliquiosis

Viviana Hernández-de Mezerville, Juan I. Padilla-Cuadra

Resumen

La ehrliquiosis humana es una infección zoonótica transmitida por “garrapatas duras” causada por *Anaplasma sp* y *Ehrlichia sp*. Puede presentarse como un cuadro pseudogripal con fiebre, malestar general, mialgias y cefalea o hasta un choque séptico con falla multiorgánica y muerte. La mitad de los pacientes requieren atención hospitalaria en algún momento y se reporta una mortalidad de hasta el 5% secundaria a enfermedades oportunistas o a hemorragias. El diagnóstico se puede sospechar visualizando las mórulas intracitoplasmáticas en las células afectadas en frotis de sangre periférica, y se confirma con serología, con cultivos o con detección molecular. El tratamiento de elección es la doxiciclina con buena respuesta clínica. Se reporta un caso probable de ehrliquiosis humana asociado a choque séptico y falla multiorgánica tratado exitosamente en el Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia.

Descriptores: Ehrliquiosis, anaplasma, ehrlichia

Key words: ehrlichiosis, anaplasma, ehrlichia

Recibido: 18 de septiembre de 2006

Aceptado: 6 de febrero de 2007

La ehrliquiosis humana es una zoonosis transmitida por garrapatas y causada por bacterias de crecimiento intracelular obligado que son miembros de la familia *Anaplasmataceae* incluida en el orden de las *Rickettsiales*.¹⁻⁴ El mayor riesgo lo tienen las personas que están en contacto con troncos, leña y hojas de árboles, ya que tienen mayor exposición a la picadura de garrapatas.⁵ Dependiendo de la célula afectada y el patógeno causal, se clasifica en ehrliquiosis granulocítica humana (*E. chaffeensis* y *E. ewingii*) y ehrliquiosis monocítica humana (*A. phagocytophilum*). Típicamente, se caracteriza por un cuadro agudo y autolimitado de fiebre, cefalea, malestar general, mialgias, brote cutáneo, trombocitopenia y leucopenia.¹⁻⁴

Aunque la mayoría de los casos son leves o se confunden con cuadros gripales, aproximadamente de un 5 a un 7% requieren ser atendidos en unidades de cuidado intensivo y agregan otras manifestaciones como neumonía o neumonitis atípica,⁶ coagulopatía, insuficiencia renal aguda, choque séptico y compromiso neurológico (meningitis, encefalitis, polineuropatía desmielinizante, parálisis de pares craneales, neuropatías periféricas).^{1-3,7} En enfermos inmunocomprometidos (asplenia anatómica o funcional, pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana o con enfermedades hematológicas) se ha reportado además pancitopenia, falla multiorgánica y cuadros similares a la púrpura trombocitopénica trombótica.⁸ Los casos presentan una buena respuesta al tratamiento con doxiciclina, con una mortalidad del 0 al 5% causada por enfermedades oportunistas o hemorragias.^{1,2} A continuación se reporta un paciente con probable caso de ehrliquiosis humana asociada a choque séptico y compromiso multiorgánico.

Caso

Paciente masculino de 18 años de edad, trabajador de un centro de llamado, tabaquista importante, con historia de ingesta regular de alcohol y uso frecuente de *cannabis*, sin antecedentes personales patológicos de relevancia. Consultó al Servicio de Emergencias Médicas del Hospital “Dr. Rafael A. Calderón Guardia” por cuadro de un día de evolución de cefalea universal, astenia, malestar general, fiebre cuantificada en 39°C y tos productiva con disnea de grandes esfuerzos.

Sección de Medicina,
Hospital “Dr. Rafael A.
Calderón Guardia”

Correspondencia:
Viviana Hernández de
Mezerville
e-mail:
vivihdm@hotmail.com

ISSN 0001-6002/2007/49/2/118-120
Acta Médica Costarricense, ©2007
Colegio de Médicos y Cirujanos

Negó síntomas urinarios o gastrointestinales asociados. No había salido de la ciudad capital en el último mes. Tenía la costumbre de deambular descalzo y en su casa habitaba un gato y se habían visto ratas. A su ingreso al hospital no se documentaron signos meníngeos, soplos cardiacos ni foco infeccioso evidente. Los resultados de los exámenes de laboratorio iniciales evidenciaron leucocitosis con predominio de segmentados y bandemia con plaquetas y hemoglobina normal. El examen general de orina no mostraba leucocituria ni nitruria. El examen para virus de inmunodeficiencia humana resultó negativo. La radiografía de tórax mostró un infiltrado retículo-intersticial algodonoso, en ambos campos pulmonares de predominio en ápice derecho (Figura 1).

A las pocas horas de evolución desarrolló un brote petequeial generalizado de predominio en extremidades (Figura 2). El paciente se deterioró hemodinámicamente con rapidez hasta requerir vasopresores y ventilación mecánica asistida. Se inició cobertura con cefotaxime y levofloxacina ante el diagnóstico de una bronconeumonía adquirida en la

comunidad y una posible meningococcemia, y se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos para aislamiento y continuación del manejo. Los parámetros hemodinámicos mostraron datos compatibles con choque distributivo, por lo que se optimizó el manejo del choque séptico. Los hemocultivos, los cultivos de secreción bronquial y los del líquido céfalo-raquídeo resultaron negativos. El ecocardiograma no evidenció datos de endocarditis ni otras alteraciones.

En los días siguientes desarrolló trombocitopenia severa que ameritó transfusión de plaquetas e insuficiencia renal aguda no oligúrica que revirtió con el tratamiento médico. Llamaba la atención la persistencia de temperaturas de 39°C. Al continuar febril y dependiente de los vasopresores, a pesar de varios días de antibióticos, se pensó en otras posibilidades diagnósticas y se encontró en el frotis de sangre periférica la presencia de mórulas granulocíticas compatibles con ehrliquiosis. Se inició cobertura con doxiciclina. La fiebre cedió, se logró suspender los vasopresores y se extubó con éxito. Fue dado de alta en la semana siguiente, sin incapacidad funcional residual evidente.

Discusión

La ehrliquiosis es una zoonosis producida por *Ehrlichia sp* y *Anaplasma sp* transmitida por garrapatas, que generalmente es una enfermedad leve y autolimitada, pero en algunas situaciones puede evolucionar y producir un choque séptico y falla multiorgánica. Los reservorios que se reportan son los roedores, venados, perros, vacas y caballos.^{2,3} En este caso, el único antecedente de importancia era que en su hogar habitaban ratas y, como en muchos de los casos, no había exposición a garrapatas. Una vez que se inocula la bacteria, ingresa a las células diana por endocitosis mediada por receptor y no por fagocitosis. La entrada requiere de fosfolipasa C-gamma 2 y tirosín kinasa del huésped e involucra caveolae y proteínas de tipo glicosilfosfatidilinositol, aunque esta ruta no se encuentra del todo dilucidada.⁹



Figura 1. Radiografía de tórax anteroposterior que evidencia infiltrado reticular y algodonoso bilateral de predominio en campo pulmonar derecho.

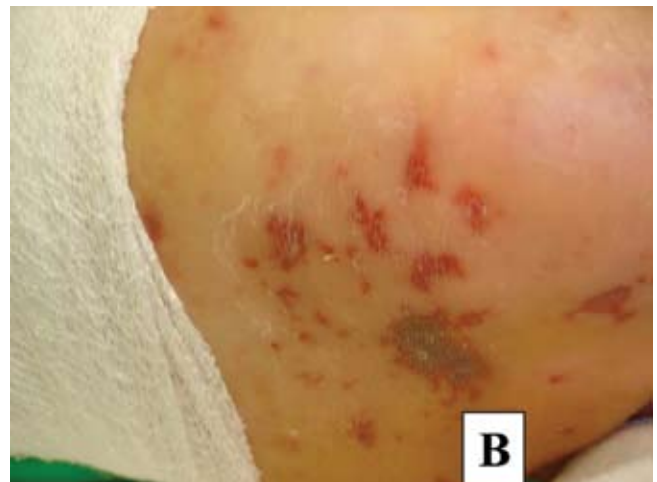


Figura 2. A) Lesiones vasculíticas de predominio acral. B) Ampliación de las lesiones.

Las bacterias luego se aíslan formando una vacuola o endosoma para evitar la respuesta inmune del huésped y se multiplican constituyéndose las mórulas. *Anaplasma phagocytophilum* tiene la capacidad de bloquear la apoptosis de los polimorfonucleares, prevenir la producción de superaniones, inhibiendo la activación de NADPH oxidasa en los neutrófilos y aumentar la interleukina-8 que recluta aún más polimorfonucleares. *Ehrlichia sp* inhibe la producción de superaniones de manera similar al *Anaplasma sp*, pero en los monolitos.⁴ Ya adentro de las células inducen disfunción celular e incluso pueden llevar a un estado de inmunosupresión y provocar el desarrollo de infecciones oportunistas.¹ Modelos en ratones han implicado además una sobreproducción de factor de necrosis tumoral α por linfocitos CD8 como parte de la patogénesis.¹⁰

Clínicamente, ante la presencia de un paciente muy enfermo con fiebre y erupción se deben considerar diferentes causas. En este caso, al examen físico no se documentó faringoamigdalitis, adenopatías o visceromegalias que orientaran a mononucleosis infecciosa. Tampoco había hemorragias subungueales en astilla, manchas de Roth, soplos, ni otros fenómenos tromboembólicos que sugirieran endocarditis infecciosa, lo que también se descartó con el ecocardiograma. No había estado en zonas endémicas de dengue o malaria, negaba picaduras por insectos, no había tenido contacto con lagos, ríos o aguas estancadas que apuntaran a leptospirosis y sus pruebas febriles fueron negativas. Los resultados de laboratorio iniciales de rutina no mostraron datos de alguna enfermedad específica, pero sí estaban en favor de que el cuadro actual fuera infeccioso y de origen bacteriano. Por tener signos meníngeos y brote petequial, el paciente se manejó en primera instancia como portador de una meningococemia.

Sin un foco infeccioso evidente, se debe considerar también la posibilidad de rickettsiosis y ehrlichiosis, especialmente en los países donde el vector está distribuido en todo el territorio. En este caso, lo que obligó a pensar en otros diagnósticos fue la persistencia de fiebre y la dependencia de vasopresores, a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro. El frotis de sangre periférica reveló inclusiones citoplasmáticas sugestivas de *Ehrlichia sp* en los granulocitos. No se logró confirmar el diagnóstico por no haber disponibilidad de los estudios específicos como el cultivo de células promielocíticas leucémicas HL-60 (la utilizada para definición de caso), serología con inmunofluorescencia y la detección molecular mediante técnicas de reacción en cadena de polimerasa.²⁻⁴ Estos métodos no están estandarizados y pueden mostrar resultados discrepantes.

El tratamiento de elección continúa siendo la doxiciclina oral en dosis de 100 mg cada 12 horas, por 7-14 días.^{2,3} Las quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacina y levofloxacina) y la rifampicina son posibles alternativas terapéuticas (el paciente citado recibió levofloxacina). La respuesta es buena y los

síntomas se suelen resolver a las 24-48 horas de haber iniciado el tratamiento.² Se ha descrito que algunos pacientes pueden persistir con síntomas constitucionales de 1 a 3 años después de completada la terapia, sin discapacidad funcional.¹¹ Actualmente se estudia la posibilidad de que este fenómeno sea inmunológico u obedezca a infección persistente.¹¹ No hay estudios específicos que evalúen la dosis ni la duración del tratamiento en meningoencefalitis, pero reportes anecdóticos sugieren que el mencionado es efectivo.⁷

Abstract

Human ehrlichiosis is a tick-borne infectious disease caused by *Anaplasma sp* and *Ehrlichia sp*. The presentation can range from a flu-like syndrome with fever, malaise, myalgia and headache to a septic shock state with multiorganic dysfunction. Half the patients require in-hospital care and the mortality rate is 5% as a result of opportunistic infections or hemorrhage. The diagnosis can be made by the visualization of intracytoplasmatic morulae in the blood smear, serology, cultives or polymerase chain reaction. The treatment of choice is doxycycline and generally carries a good response. We report a case of human ehrlichiosis associated with septic shock and multiorganic dysfunction successfully treated at the Calderon Guardia Hospital.

Referencias

1. Dumbler JS, Choi KS, García JC, Barat N, Scorpio DG, Garyu JW, et al. Human granulocytic anaplasmosis and anaplasma phagocytophilum. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 1828-1833.
2. Oteo JA, Brouqui P. Ehrlichiosis y anaplasmosis humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23: 375-380.
3. Bakken JS, Dumbler JS. Ehrlichiosis and anaplasmosis. *Infect Med*. 2004; 21: 433-451.
4. Katz B, Waites K. Emerging Intracellular Bacterial Infections. *Clin Lab Med*. 2004; 24: 627-649
5. Lane RS, Steinlein D, Jeomhee M. Human behaviours elevating exposure to Ixodes pacificus nymphs and their associated bacterial zoonotic agents in a hardwood forest. *J Med Entomol*. 2004; 41: 239-48.
6. Remy V, Hansmann Y, De Martino S, Christmann D, Brouqui P. Human Anaplasmosis presenting as atypical pneumonitis in France. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 846-848
7. Hongo I, Bloch K. Ehrlichia infection of the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol*. 2006; 8: 179-184.
8. Nasia, S, Love R, Maki D. Severe Ehrlichia chaffensis Infection in a lung transplant recipient: A review of ehrlichiosis in the immunocompromised patient. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8: 320-323
9. Lin M, Rikihisa Y. Obligatory intracellular parasitism by ehrlichia chaffensis and anaplasma phagocytophilum involves caveolae and glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins. *Cell Microbiol*. 2003; 5:809-20.
10. Walker DH. Ehrlichia under our noses and no one notices. *Arch Virol Suppl*. 2005; 19: 147-56.
11. Ramsey AH, Belongia EA, Gale CM, Davis JP. Outcomes of treated human granulocytic ehrlichiosis cases. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8: 398-401