

Leptospirosis icterohemorrágica. Presentación de un casoJesús Arbey Hoyos, M.D.¹, José Humberto Arango, M.D.¹, Eduardo de Lima, M.D.²**RESUMEN**

Se informa un caso aislado de leptospirosis en un hombre joven, admitido al Hospital Universitario del Valle (HUV), que evolucionó en forma satisfactoria. En la presentación del cuadro clínico se destacan la insuficiencia respiratoria severa, las mialgias y la trombocitopenia, hallazgos compatibles con otras enfermedades infecciosas de alta incidencia en el medio de Cali, como el dengue. La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial, causada por espiroquetas del género **Leptospira**. En países en vías de desarrollo produce brotes epidémicos, mientras que en países industrializados tiene un comportamiento endémico. Los síndromes clínicos comprenden la enfermedad subclínica, la enfermedad febril autolimitada con o sin meningitis y la forma severa o enfermedad de Weil, en la que hay falla renal, ictericia y hemorragia pulmonar. La prueba de microaglutinación ofrece alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico. La aplicación de técnicas modernas de biología celular y molecular permitirán en un futuro próximo entender mejor la patogénesis de la leptospirosis. La penicilina es el antibiótico de elección, y se recomienda su uso aun en estados avanzados de la enfermedad.

Palabras claves: Leptospirosis. Espiroquetas. Penicilina.

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial que afecta principalmente a mamíferos domésticos y salvajes¹. En los humanos se presenta como una enfermedad aguda generalizada cuya característica principal es una vasculitis extensa.

El agente etiológico es una espiroqueta del género **Leptospira**. A diferencia de otras espiroquetas, la leptospira es fácilmente cultivable en medios artificiales². Mediante la técnica de hibridación de ADN, se han caracterizado siete especies patógenas; la especie **interrogans** fue la primera identificada. Otra especie, **L. biflexa**, no es patógena.

Con base en propiedades antigénicas, las especies patógenas se han subdividido en más de 200 serotipos, de ellos los más conocidos son: *L. ictero-haemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. pomona*, *L. grippityphosa*, *L. pyrogenes*, *L. javanica*, *L.*

autumnalis, *L. borinca*³.

La infección se distribuye por todo el mundo, con predominio en regiones tropicales⁴. El grupo etario más afectado es el de adultos jóvenes, y el contagio se adquiere mediante contacto con agua o suelo contaminados con orina⁵. Son raros los informes de infección transmitida de persona a persona. El hombre es el huésped final. Las ratas son la fuente de infección más común pero también la pueden transmitir caninos domésticos y silvestres, vacas y cerdos. La epidemiología de la leptospirosis humana refleja la relación existente entre humanos y animales.

Son comunes la exposición ocupacional (granjeros, veterinarios, personas encargadas de la remoción de tierra de alcantarillas y de aguas negras) y recreacional (campistas y bañistas). La leptospirosis se reconoce como enfer-

medad esporádica en grandes ciudades, pero las pobres condiciones sanitarias de ciertas áreas urbanas han facilitado la expansión de ratas infectadas con leptospirosis⁶.

En Colombia hay informes aislados de leptospirosis desde 1933, en trabajos con más orientación a identificar los reservorios animales⁷. El primer caso humano en el país se informó en 1968⁸ y en 1997 se publicó una serie en la que se hace referencia a los hallazgos histopatológicos, correspondientes a enfermos fallecidos en 1995 durante una epidemia en Barranquilla, con diagnóstico clínico y serológico de leptospirosis icterohemorrágica⁹.

El control de la infección es difícil, debido a la simbiosis del microorganismo con el animal huésped, a su persistencia en los túbulos renales del hospedero, donde se perpetúa su excreción y a que los animales silvestres constituyen un gran reservorio, lejos del control humano.

La leptospira penetra a través de mucosas intactas o de piel con abrasiones, entra a la sangre y rápidamente se distribuye a todo el

1. Internista, Residente de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
2. Profesor Titular, Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

cuerpo, incluyendo líquido cefalorraquídeo y ojos. Las características morfológicas de la leptospira que le permiten movilidad y la presencia de hialuronidasa, se consideran los mecanismos que facilitan el ingreso a sitios normalmente protegidos. Animales y humanos con infecciones severas exhiben signos y síntomas clínicos sugestivos de endotoxemia, pero hasta el momento no se han demostrado endotoxinas en esta espiroqueta.

La ictericia presente en casos severos, se produce por congestión y estasis canalicular. Casi siempre hay infiltración periportal, pero sin necrosis, y no se aísla la leptospira de tejido hepático. La diátesis hemorrágica y las manifestaciones pulmonares pueden dominar el cuadro clínico, como en la epidemia que ocurrió en 1995 en Nicaragua¹⁰. Esto se debe a vasculitis por daño del endotelio capilar, y a trombocitopenia. Las anomalías en la función renal pueden ser severas, y el daño primario se presenta en los túbulos. Los cambios tardíos renales suceden en el glomérulo por depósito de complejos inmunes circulantes.

Durante la primera semana de enfermedad se puede aislar la leptospira de LCR, pero no se manifiestan signos meníngeos. A partir de la segunda semana, con la aparición de anticuerpos se puede presentar meningitis, pero sin que se logre aislar la espiroqueta; esto sugiere que la meningitis se puede deber a la reacción antígeno-anticuerpo. La presencia de mialgias puede ser un síntoma temprano predominante, sin embargo, los cambios histológicos como vacuolas citoplasmáticas e infiltrado polimorfonuclear, son impredecibles.

En el humor acuoso, la leptospira puede permanecer por varios meses.

De las personas expuestas a animales infectados, 15% tienen evidencia serológica de la entidad, sin haber presentado síntomas. Entre 85% y 90% de pacientes con leptospirosis desarrollan la forma leve anictérica y de 5% a 10% la forma severa o enfermedad de Weil.

Después de un período de incubación de 7 a 12 días, la enfermedad ofrece un curso bifásico. El primer estado o fase septicémica, dura entre 4 y 7 días y se caracteriza por un comienzo abrupto de cefalea, mialgias, náusea, vómito, dolor abdominal, efusión conjuntival, "rash" cutáneo. Durante esta fase la leptospira se puede aislar de la sangre y del líquido cefalorraquídeo. El segundo estado o fase inmune dura entre 4 y 30 días, coincide con la aparición de títulos de IgM en la sangre. El sello de marca es la presencia de meningitis aséptica. Además, se presentan dolor retroocular, esplenomegalia y compromiso pulmonar y leptospiuria que persiste entre 1 y 3 semanas.

La leptospirosis icterica o enfermedad de Weil se caracteriza por síntomas de disfunción hepática, renal, vascular y pulmonar. Los niveles de bilirrubina casi siempre son menores a 20 mg/dl, pero pueden ser tan altos como 60-80 mg/dl; los valores de aminotransferasas raramente exceden de 100-200 U/l. Hay elevación de nitrógeno ureico y de creatinina sérica. Los hallazgos radiológicos pulmonares no son específicos y se pueden ver desde infiltrados escasos, hasta extensas áreas de consolidación e infiltrados pulmonares difusos¹¹. Otras anomalías incluyen trombocitopenia, anemia, leucocitosis, aumento notorio en los niveles séricos de creatina-fosfoquinasa y cambios radiológicos como nodulaciones, áreas de consolidación y en ocasiones compromiso difuso.

Cualquier serotipo de leptospira puede causar la forma icterica, que tiene una mortalidad entre 5% y 10%.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se hace mediante el aislamiento de la leptospira en el líquido cefalorraquídeo durante la primera semana de la enfermedad, y en la orina durante la segunda semana. Para su cultivo se utilizan medios semisólidos como el de Fletcher. También se puede visualizar por examen en campo oscuro e identificarse en tejidos por técnicas de tinción de plata. Lo anterior tiene implicaciones epidemiológicas más que clínicas; el comienzo del tratamiento antibiótico no debe estar supeditado a la comprobación bacteriológica.

El método diagnóstico más común es la serología. La prueba de microaglutinación se considera el examen patrón. Son positivos los títulos de 1:100 ó mayores. Otros métodos diagnósticos son la prueba de macroaglutinación, ELISA y recientemente la RPC, que es altamente específica y puede demostrar ADN de leptospira en fluidos corporales de pacientes sintomáticos desde el día de la presentación hasta 2 meses después; en la orina se puede hallar hasta 2 años más tarde. La RPC tiene un inconveniente y consiste en que la infección se puede identificar sólo a nivel de género de leptospira, lo que limita las investigaciones epidemiológicas¹².

No se han hecho avances importantes en el tratamiento de la leptospirosis. La terapia de soporte y la administración de penicilina o tetraciclina continúan como los manejos de elección. El uso de penicilina, aun en estados avanzados, reduce la duración de los síntomas y la leptospiuria. Para prevenir la leptospirosis se ha utilizado doxiciclina¹³.

INFORME DEL CASO

Se trata de un estudiante de 18 años de edad, de sexo masculino, raza mestiza y procedente del área urbana del municipio de Yumbo, que consulta al Hospital Universitario del Valle por síntomas de 8 días de duración, consistentes en fiebre, ictericia, mialgias generalizadas, cefalea, dolor torácico de tipo pleurítico, disminución del volumen urinario y posteriormente aparición de disnea, deposiciones diarreicas sin moco, ni sangre y vómito. Como único antecedente positivo mencionaba que 15 días antes del comienzo de los síntomas, había estado de baño en aguas del río Cauca, cerca de Yumbo. No había historia de laceraciones en la piel.

Al examen físico de ingreso, se encontró un joven agudamente enfermo, con apariencia séptica y con ictericia. La presión arterial era de 100/70, la frecuencia cardíaca de 120 por minuto, la frecuencia respiratoria de 40 y la temperatura axilar de 39° C. No se encontraron otras anormalidades. Como posibilidades diagnósticas se consideró leptospirosis, fiebre por dengue, fiebre tifoidea, malaria y hepatitis viral. En las primeras 24 horas de hospitalización el paciente presentó deterioro de la función respiratoria, inestabilidad hemodinámica, somnolencia, y se tornó anúrico. Aparecieron petequias en la piel y hemorragia conjuntival. Todo lo anterior motivó su traslado a la unidad de cuidados intensivos de la institución, donde recibió asistencia respiratoria con ventilación mecánica y soporte inotrópico. Se inició entonces penicilina cristalina parenteral a dosis de 24 millones/día, teniendo en cuenta como primera posibilidad diagnóstica la leptospirosis. Los resultados de las pruebas de laboratorio al ingreso fueron: hemoglobina, 11.5 g/dl;

bilirrubina total, 35.5 mg/dl (0.4-1.4); hematócrito, 33%; bilirrubina directa, 19 mg/dl (0.1-0.4); leucograma, 11,900/mm³; creatinina sérica, 4.6 mg/dl (0.7-1.5); neutrófilos, 87%; nitrógeno ureico, 50 mg/dl (9-23); plaquetas, 21,000/mm³; tiempo de protrombina, 14.8 sg (control 11sg); ALT, 54 U/ (6-37); CPK, 2,750 UI/l (45-235); AST, 34 U/l (6-30); fosfatasa alcalina, 26 U/l (36-92); gases arteriales: pH 7.144; pO₂, 61 mm Hg; pCO₂, 30 mmHg; HCO₃, 10.6 mm/l.

La radiografía de tórax mostró infiltrados alveolares difusos y tendencia a la consolidación, compatibles con hemorragia alveolar. Otros exámenes informados normales fueron: PTT, fibrinógeno, glicemia, sodio y potasio séricos, seroaglutinaciones, gota gruesa, ECG, ecografía de hígado y vías biliares.

Se resalta junto con la queja de mialgias generalizadas, el aumento en los niveles de CPK. Estos hallazgos son muy frecuentes en la leptospirosis, aunque no son patognomónicos.

La evolución clínica al cuarto día de hospitalización fue satisfactoria, con estabilización de parámetros hemodinámicos, falla renal en fase poliúrica que no requirió de diálisis y mejoría respiratoria. Se informaron los siguientes exámenes de laboratorio: hemoglobina, 10.4 g/dl; ALT, 232 U/l; leucograma, 18,500/mm³; AST, 246 U/l; bandas, 14%; bilirrubina total, 50 mg/dl; plaquetas, 25,900/mm³; bilirrubina directa, 20 mg/dl; creatinina sérica, 5.9 mg/dl; tiempo de protrombina, 19.6 seg (11 sg); nitrógeno ureico, 73 mg/dl; CPK, 26,726 UI/l; fosfatasa alcalina, 167 U/l; prueba de microaglutinación para leptospira, positivo (informado a las 72 horas). Otros exámenes de laboratorio solicitados e informados como negativos fueron: IgM anti-dengue,

IgM hepatitis A, AgHBs, IgM anti-core, Anti VHC, VIH, IgM CMV, urocultivo y seis (6) hemocultivos.

En consideración con su evolución clínica no se realizaron estudios de líquido cefalorraquídeo. El paciente fue dado de alta 12 días después de su ingreso sin ningún tipo de secuelas físicas.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Weil o presentación icterohemorrágica de la leptospirosis, constituye un síndrome clínico dramático y si no se trata es potencialmente fatal. Aunque la causa de muerte se relaciona con falla renal oligúrica, manifestaciones pulmonares como las presentadas en el caso que se describe, pueden predominar en el cuadro clínico y empobrecer el pronóstico, semejante a lo ocurrido en la epidemia de Nicaragua de 1995, donde murieron 40 personas con hemorragia pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda.

Como ya se había mencionado, la presencia de mialgias y los altos niveles de CPK, son un hallazgo constante, mas no patognomónico en la primera fase de la enfermedad.

La prueba de microaglutinación es de alta sensibilidad y especificidad como examen confirmatorio, pero su informe no debe retrasar la terapia de sostén y el tratamiento antibiótico ante la sospecha clínica de leptospirosis. La experiencia ha mostrado que si se supera la fase aguda y se manejan en forma apropiada las complicaciones renales, la enfermedad desaparece sin dejar secuelas. La penicilina está también indicada en etapas más avanzadas, pues acorta el período de enfermedad y la leptospiruria.

Otras enfermedades febriles comunes y epidémicas en el medio de Colombia, se deben considerar en el diagnóstico diferencial, sobre

todo la fiebre por dengue, que en su forma más severa presenta manifestaciones hemorrágicas y trombocitopenia.

SUMMARY

We present a case of leptospirosis in a young man admitted to Hospital Universitario del Valle who had a satisfactory evolution. It is to be noticed in the clinical presentation the severe respiratory insufficiency, myalgias and thrombocytopenia, findings that correlate with other infectious diseases common in Colombia, like dengue fever. Leptospirosis is a zoonosis of world distribution caused by spirochetes belonging to the genus **Leptospira**. It appears in epidemic presentations in the third world countries. In industrial countries it has an endemic presentation. There are different forms of these clinical syndromes, mainly subclinical disease, self limited febrile disease with or without meningitis, and the severe form or Weil disease which

presents renal failure, jaundice and pulmonary hemorrhage. The microscopic agglutination test is highly sensitive and specific for the diagnosis. Modern techniques such as cellular and molecular biology will enable in the near future a better understanding of the pathogenesis of this disease. Penicillin is the first election antibiotic for treatment of leptospirosis and it is recommended even in the late stages of the disease.

REFERENCIAS

1. Watt G. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 1992; 5: 659-63.
2. Sulzer CR, Jones WL. *Leptospirosis. Methods in laboratory diagnosis*. Department of Health, Education and Welfare Publication (CDC) 1976; 76: 82.
3. Yasuda PH, Stergerwalt AG, Sulzer KR, Kaufmann AF, Rogers F, Brenner DJ. DNA relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with proposals for seven new **Leptospira** species. *Int J Syst Bacteriol* 1987; 37: 407-15.
4. Van Crevel R. Leptospirosis in travelers. *Clin Inf Dis* 1994; 19: 132-34.
5. Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1-8.
6. Vinetz JM, Glass GE, Flexner CE, Mueller P, Kaslow DC. Sporadic urban leptospirosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 794-98.
7. Acosta H, Moreno CH, Viáfara D. Leptospirosis. Revisión de temas. *Colombia Med* 1994; 25: 36-42.
8. Bravo C, Restrepo M, Robledo C, et al: Leptospirosis: *Antioquia Med*. 1968; 6: 475-479.
9. Pérez-García JA. Hallazgos histopatológicos en necropsias de leptospirosis. *Colombia Med* 1997; 28: 4-9.
10. Zaki SR, Shieh WJ and the Epidemic Working Group at the Ministry of Health in Nicaragua, Pan American Health Organization, US Department of Agriculture, and Center for Disease Control and Prevention. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage, Nicaragua, 1995. *Lancet* 1996; 347: 535-36.
11. Im JG, Yeon KM, Han MC, et al. Leptospirosis of the lung: radiographic findings in 58 patients. *Am J Roentgenol* 1989; 152: 955-59.
12. Letocart M, Baranton G, Perolat P. Rapid identification of pathogenic **Leptospira** species (**Leptospira interrogans**, **L. borgpetersenii** and **L. kirschneri**) with species-specific DNA probes produced by arbitrarily primed PCR. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 248-53.
13. Vinetz JM. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10: 357-61.