

Caso clínico

Ehrliquiosis granulocitotrópica humana

José Rafael Rojas-Solano, Juan Villalobos-Vindas

Resumen

Las ehrliquiosis humanas son zoonosis emergentes transmitidas por varias especies de garrapatas e infectan gran cantidad de animales silvestres y domésticos. Reportamos el caso de un paciente con un cuadro clínico y hallazgos de laboratorio compatibles con una probable ehrliquiosis granulocitotrópica severa. El paciente se trató con doxicilina y respondió adecuadamente. Fue egresado en buena condición.

Descriptor: ehrliquiosis, anaplasmosis, zoonosis emergentes

Key words: ehrlichiosis, anaplasmosis, emergent zoonoses

Recibido: 29 de septiembre de 2006

Aceptado: 6 de febrero de 2007

Las ehrliquiosis son enfermedades de distribución mundial muy conocidas en la medicina veterinaria desde hace varias décadas, sin embargo, su estudio en humanos inició al describirse el primer paciente hace unos 20 años.¹ Se distinguen 2 grupos, dependiendo de la célula blanco infectada: la ehrliquiosis monocitotrópica humana (EMH), cuyo agente causal es *Ehrlichia chaffeensis*, que infecta selectivamente los leucocitos mononucleares, y la ehrliquiosis granulocitotrópica humana (EGH), que infecta los granulocitos, en la cual se han descrito dos especies, *Ehrlichia ewingii*, y la más frecuente, *Anaplasma phagocytophilum*, que recibe ésta el nombre de anaplasmosis granulocitotrópica humana (AGH).² Ambas entidades han sido descritas y estudiadas principalmente en Estados Unidos y Europa, pues la información en países tropicales es muy escasa. Se desconocen por completo las características de este grupo de enfermedades en la población nacional, por lo que la descripción de este caso de EGH justifica claramente el estudio de los aspectos epidemiológicos y clínicos de las ehrliquiosis en Costa Rica.

Caso

Un paciente de 28 años, de oficio mecánico y vecino del Valle Central, consultó al Servicio de Emergencias del Hospital, en agosto de 2005, con historia de una semana de fiebre, cefalalgia, náuseas y vómitos, mialgias y diaforesis, y asociación en los últimos 2 días, de somnolencia y mayor deterioro de su estado general. Como antecedente de importancia, se conocía portador de enfermedad bipolar en tratamiento con fluoxetina desde varios años atrás, y más recientemente se le asoció lamotrigina. Tenía 2 perros como mascotas y no era fumador ni etilista. Al examen físico se encontró orientado, aunque somnoliento y poco comunicativo, muy deshidratado, con presión arterial de 130/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 140 latidos por minuto, con 30 respiraciones por minuto y temperatura de 38.8°C. Se describió marcada inyección conjuntival, lengua aframbuesada, eritema generalizado de predominio facial que desaparecía a la presión, con exploración cardiopulmonar y abdominal sin alteraciones llamativas. Tampoco se encontró focalización neurológica ni meningismo. Los exámenes de laboratorio se resumen en el Cuadro 1. Se consideró necesario realizar una punción lumbar, y se obtuvo líquido cefalorraquídeo claro con una presión de entrada de 33cm de agua, con 70 leucocitos por mm³, de los cuales el 96% eran linfocitos, una glucorraquia de 52 mg/dL y proteinorraquia de 53 mg/dL. Ante la sospecha clínica de *shock* tóxico o leptospirosis, se inició tratamiento empírico con penicilina, vancomicina y gammaglobulina hiperinmune. La radiografía de tórax y el ultrasonido abdominal se describieron

Sección de Medicina,
Hospital México.

Abreviaturas: AGH,
anaplasmosis granulocito-
trópica humana; EGH,
ehrliquiosis granulocitotró-
pica humana; EMH,
ehrliquiosis monocitotró-
pica humana

Correspondencia:

José Rafael Rojas Solano
Servicio de Medicina Interna,
Hospital México. San José.
Email: jrrojass@yahoo.com

ISSN 0001-6002/2007/49/2/121-123
Acta Médica Costarricense, ©2007
Colegio de Médicos y Cirujanos

Cuadro 1. Resultados del laboratorio

Laboratorios	Día 1	Día 7
Hemoglobina	17.1 g/dL	8.3 g/dL
Leucocitos	21100/mm ³	5000/mm ³
Segmentados	51%	39%
Linfocitos	19%	42%
Células inmaduras	27%	0%
Plaquetas	172000/mm ³	36000/mm ³
Creatinina	1.2 mg/dL	1.0 mg/dL
Sodio	128 mEq/L	138 mEq/L
Potasio	3.7 mEq/L	4.0 mEq/L
Calcio	8.4 mg/dL	8.0 mg/dL
Albúmina	3.4 g/dL	2.3 g/dL
AST	1154 IU/L	117 IU/L
ALT	340 IU/L	84 IU/L
FA	285 IU/L	442 IU/L
GGT	1196 IU/L	1279 IU/L
Bilirrubina total	4.2 mg/dL	2.6 mg/dL
Bilirrubina directa	2.8 mg/dL	1.4 mg/dL
Bilirrubina indirecta	1.4 mg/dL	1.2 mg/dL
TP	No coagula	63%
TPT	44 segundos	42 segundos
DHL	5823 IU/L	4639 IU/L
CPK total	6498 UI/L	4368 IU/L
VES	100 mm/h	

como normales. Fue admitido al Servicio de Terapia Intensiva, donde al siguiente día se observó descamación leve en la cara y las manos, y sangrado en los sitios de venopunción y de la punción lumbar. Desarrolla una probable coagulopatía de consumo, con datos de anemia hemolítica intravascular por la presencia de esquistocitos, por lo que amerita transfusión de plasma y crioprecipitados, y profundiza su encefalopatía requiriendo ventilación mecánica, sin evidenciar verdadero compromiso pulmonar ni hemodinámico. Los hemocultivos, urocultivo, serologías de citomegalovirus, leptospirosis, hepatitis A, B y C, antígenos febriles y ELISA por VIH fueron negativos. Se realizó un extendido de sangre periférica con tinción de Wright, cuya observación microscópica reveló inclusiones citoplasmáticas sospechosas de *Ehrlichia sp.* en algunos de los neutrófilos (Figura 1). Se inició tratamiento con doxiciclina en dosis de 100 mg dos veces al día, y se observó, desde las primeras fechas, un descenso de la curva febril y mejoría de su estado neurológico y ventilatorio, lográndose extubar 6 días después. Se complica luego con neumonía nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* y un síndrome neuroléptico maligno asociado al uso de haloperidol. Responde adecuadamente a estas complicaciones y se egresa en buena condición general, sin datos clínicos ni de laboratorio de infección; además se confirma al frotis detallado de leucocitos, la ausencia de las inclusiones citoplasmáticas descritas al ingreso.

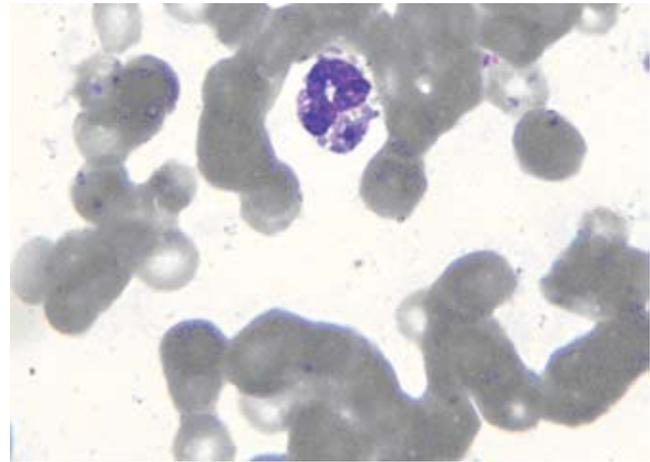


Figura 1. Fotografía a 100X del frotis de sangre periférica; se aprecia una mórula (flecha negra) dentro de un neutrófilo.

Discusión

El agente etiológico de las ehrliquiosis es un cocobacilo gramnegativo intracelular obligado, del orden *Rickettsiales*, familia *Anaplasmataceae*. Estas bacterias infectan los leucocitos y las plaquetas, aunque en la AGH severa pueden infectar líneas celulares no hematológicas como fibroblastos y células endoteliales.^{3,4} Su transmisión requiere que la picadura de la garrapata dure entre 24 y 48 horas.⁵ Una vez fagocitadas las bacterias, inhiben los mecanismos de defensa y la apoptosis del leucocito, lo que facilita su multiplicación por fisión binaria en el interior del fagosoma, formando una microcolonia que es observable con el microscopio de luz y que por su aspecto se denomina “mórula”.⁶

La presentación clínica de las ehrliquiosis es muy inespecífica, usualmente se confunde con un cuadro gripal con fiebre, escalofríos, tos, cefalalgia, mialgias, vómitos, diarrea, dolor abdominal y ataque al estado general. Los síntomas suelen iniciar una semana posterior a la picadura de la garrapata y pueden asociarse a hepatoesplenomegalia y a un exantema maculopapular, papular o petequeal que abarca el tronco y las extremidades superiores, y solo ocasionalmente las plantas y las palmas. Este exantema es mucho menos frecuente en la AGH.⁷ Aunque el curso de la enfermedad tiende a ser autolimitado, puede complicarse con un cuadro semejante al *shock* tóxico, meningitis o encefalitis, neumonitis, insuficiencia renal aguda, coagulopatía, rabdomiolisis e infecciones oportunistas.^{4,8} El paciente en discusión se presentó con muchas de estas manifestaciones severas. Aunque no se documentó, la mayoría de los pacientes recuerda el antecedente de una picadura de garrapata reciente, lo que debe hacer sospechar del diagnóstico cuando el cuadro clínico es concordante con ehrliquiosis.⁹

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son leucopenia, trombocitopenia y elevación moderada de las transaminasas, deshidrogenasa láctica y proteína C reactiva. En la primera semana la leucopenia se asocia a desviación izquierda y linfopenia, pero en la segunda tiende a haber

linfocitosis, lo que confunde con una infección viral.¹⁰ Estas alteraciones tienden a resolver a las 2 semanas de iniciado el cuadro, incluso sin tratamiento.¹¹ Es llamativo que el paciente descrito se presentó con leucocitosis importante al ingreso, siendo un hallazgo poco común. Aunque es más frecuente en la EMH, los pacientes con EGH y meningismo pueden tener pleocitosis linfocitaria del líquido cefalorraquídeo con hiperproteorraquia.¹²

El método diagnóstico más sensible es la seroconversión durante la convalecencia, con el inconveniente de que no permite un diagnóstico temprano y rápido. Como en el país aún no está disponible la serología específica para el diagnóstico, este se puede hacer identificando las mórulas en los leucocitos o plaquetas, hallazgo específico pero infrecuente, aunque en pacientes inmunocomprometidos la frecuencia es mayor.¹³ Se recomienda examinar los frotis de leucocitos lo antes posible con tinciones de Wright o Giemsa a 50x o 100x, revisando de 800 a 1000 granulocitos; las mórulas se tiñen basófilas y tienen un aspecto punteado que las diferencia de los cuerpos de Döhle y de la superposición de plaquetas. Tal como ocurrió en este caso, las mórulas se encuentran usualmente en menos del 1% de los granulocitos, aunque se han reportado hasta en el 40% estos.¹⁴ El cultivo en líneas celulares y los métodos de detección molecular están disponibles solo en pocos laboratorios especializados. Por las limitaciones técnicas del medio, se desconoce actualmente la especie causante de la EGH en el caso.

Debido a que comparten el mismo vector, se han reportado casos de coinfecciones e infecciones secuenciales de enfermedades como borreliosis, ehrliquiosis, rickettsiosis, babesiosis y virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, cuyas combinaciones parecen modificar el curso natural de la enfermedad a una presentación más agresiva y de pronóstico menos favorable.¹⁵ Otros factores de mal pronóstico son la edad avanzada y las enfermedades con inmunocompromiso, como la *diabetes mellitus*, las colagenopatías y la infección por el VIH.³ Debido a la disfunción y supresión de los neutrófilos causadas por la EGH, las infecciones oportunistas son la principal causa de mortalidad, aunque esta se estima inferior al 1%.²⁻⁴ Es posible que las complicaciones infecciosas nosocomiales que presentó el paciente descrito fueran propiciadas por este estado de inmunosupresión.

Debe recomendarse la prevención en poblaciones de riesgo expuestas por área geográfica y ocupación, con la remoción temprana de garrapatas con una técnica adecuada y el uso de repelentes. El tratamiento es muy efectivo y el paciente suele mejorar drásticamente en los primeros días de antibioticoterapia, que debe mantenerse entre 7 y 14 días, según de la severidad del cuadro. Las tetraciclinas han demostrado buena efectividad *in vitro* e *in vivo*, por lo que la doxiciclina se recomienda como primera línea de tratamiento; su uso debe considerarse en niños y embarazadas desde el punto de vista riesgo-beneficio.¹⁶ La rifampicina y el cloranfenicol son otras opciones con resultados *in vivo* menos concluyentes.¹⁷

Agradecimientos

A la Dra. Liliana Sandoval y a la Dra. Xinia Lizano, por su aporte en el diagnóstico y fotografías de este caso, y en especial a la Dra. Teresita Somogyi, quien además colaboró con la revisión del manuscrito.

Abstract

Human ehrlichiosis are emergent tick-borne zoonoses, affecting many wild and domestic mammals. We report the case of a patient with a clinical picture and laboratory findings compatible with severe granulocytic ehrlichiosis. The patient was treated with doxycycline and did fine.

Referencias

1. Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, Ristic M, Cox D, McDade JE. Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia. *N Engl J Med*. 1987; 316: 853-856
2. Oteo JA, Brouqui P. Ehrlichiosis y anaplasmosis humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23: 375-380
3. Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 554-60
4. Lepidi H, Bunnell JE, Martin ME, Madigan JE, Stuen S, Dumler JS. Comparative pathology and immunohistology associated with clinical illness after *Ehrlichia phagocytophila*-group infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2000; 62: 29-37
5. Beeching NJ, Hart CA, Duerden BI. Tropical and exotic infections. *J Med Microbiol* 2000; 49: 5-27
6. Carlyon JA, Fikrig E. Invasion and survival strategies of *Anaplasma phagocytophylum*. *Cell Microbiol* 2003; 5: 743-754
7. McGinley-Smith DE, Tsao SS. Dermatoses from ticks. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 363-392
8. Faul JL, Doyle RL, Kao PN, Ruoss SJ. Tick-borne pulmonary disease: Update on diagnosis and management. *Chest* 1999; 116: 222-230
9. Singh-Behl D, La Rosa SP, Tomecki KJ. Tick-borne infections. *Dermatol Clin* 2003; 21: 237-244
10. Heller HM, Telford SR, Branda JA. Case 10-2005: A 73-year-old man with weakness and pain in the legs. *N Engl J Med* 2005; 352: 1358-1364
11. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff A, Blanco JR et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1108-1132
12. Ratnasamy N, Everett ED, Roland WE, McDonald G, Caldwell CW. Central nervous system manifestations of human ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 314-319
13. Hamilton KS, Standaert SM, Kinney MC. Characteristic peripheral blood findings in human ehrlichiosis. *Mod Pathol* 2004; 17: 512-517
14. Agüero-Rosenfeld ME. Diagnosis of human granulocytic ehrlichiosis: state of the art. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002; 2: 233-239
15. Krause PJ, McKay K, Thompson CA, Sikand VK, Lentz R, Lepore T et al. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1184-1191
16. Maender JL, Tying SK. Treatment and prevention of rickettsial and ehrlichial infections. *Dermatol Ther* 2004; 17: 499-504
17. Amsden JR, Warmack S, Gubbins PO. Tick-borne bacterial, rickettsial, spirochetal, and protozoal infectious diseases in the United States: a comprehensive review. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 191-210