

REPORTE DE UN CASO

Leptospirosis

Natalia Campos Chacón *

Resumen

La leptospirosis humana es una zoonosis con amplia distribución mundial. Es una enfermedad febril aguda, causada por bacterias del género Leptospira, que infectan a varios animales domésticos y silvestres, los que frecuentemente se transforman en portadores asintomáticos. El hombre se puede infectar al contacto con agua contaminada con la orina de estos animales. En Costa Rica se considera una enfermedad endémica por lo que su conocimiento es de gran importancia. El propósito de este trabajo es presentar un caso de un masculino fallecido a consecuencia de leptospirosis, y comparar las manifestaciones clínicas y los hallazgos de la autopsia con lo mencionado en la literatura sobre leptospirosis.

Palabras clave

Leptospirosis; Leptospira; Enfermedad de Weil;

Abstract

Human leptospirosis is a zoonosis with worldwide distribution. It is an acute febrile disease caused by bacteria of the genus Leptospira that infect various domestic and wild animals, which often become asymptomatic carriers. The man can be infected by the contact with water or urine contaminated. In Costa Rica leptospirosis is considered an endemic disease so your knowledge is very important.

The purpose of this article is present a case of a male who died from leptospirosis, and compare the clinical and autopsy findings with the literature about leptospirosis.

Keywords

Leptospirosis; Leptospira; Weil's disease

* Médico Residente de Medicina Legal. Departamento de Medicina Legal. Poder Judicial.
Correo electrónico: ncamposc@poder-judicial.go.cr

Recibido: 02 de julio de 2014

Aceptado: 15 de julio de 2014

Introducción

La leptospirosis es una zoonosis, de distribución mundial, que se presenta principalmente en regiones tropicales, es considerada como una enfermedad endémica, reemergente. Causada por una espiroqueta perteneciente al género *Leptospira*, capaz de infectar a cualquier mamífero doméstico o silvestre, en especial perros, gatos, cerdos, caballos y ratas, los cuales constituyen el reservorio y la fuente de infección para el hombre, el que se infecta en forma accidental. Frecuentemente se da en hombres jóvenes y expuestos a ambientes favorecedores. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, van desde formas leves a formas graves, las cuales dependen de los serotipos y factores del hospedador. El diagnóstico se basa en la sospecha, confirmándose con los estudios serológicos. El tratamiento es sintomático y fisiopatológico con antibióticos.

Revisión bibliográfica

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa de reconocimiento reciente cuya importancia va en aumento. Es producida por leptospiros patógenas, y se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que oscilan desde una infección inaparente hasta una enfermedad fulminante y fatal. La leptospirosis leve se puede presentar como un proceso pseudogripal, es decir, con cefalalgias y mialgias. La leptospirosis grave se conoce también como Síndrome de Weil y se caracteriza por ictericia, alteraciones de la función renal y diátesis hemorrágica.

Agentes causales

Las leptospirosas son espiroquetas que pertenecen al orden Spirochaetales y a la familia Leptospiraceae. Tradicionalmente, el género *Leptospira* constaba de dos especies: la *L. interrogans* patógena y la *L. biflexa* que habita libremente en el medio. Se han identificado 16 especies genómicas de leptospirosas patógenas, por su similitud con el ADN, pero desde el punto de vista clínico y epidemiológico es más práctico utilizar una clasificación basada en diferencias serológicas. Las leptospirosas patógenas se dividen en variedades serológicas (serovariedades), según su composición antigénica. Más de 200 serovariedades integran 25 grupos serológicos (serogrupos).

Las leptospirosas son microorganismos espirales, finos y dotados de gran movilidad con extremos en forma de gancho y dos flagelos periplasmáticos, con los cuales horadan los tejidos.

Epidemiología

Es una importante zoonosis de distribución universal, que afecta por lo menos a 160 especies de mamíferos. El reservorio más importante son los roedores, ante todo las ratas, pero otros mamíferos silvestres así como animales domésticos y de granja también albergan estos microorganismos. (Harrison, 2006)

Las leptospirosas se pueden transmitir por contacto directo con la orina, la sangre o los tejidos de los animales infectados, o por la exposición a un entorno contaminado; es rara la transmisión entre personas. Las leptospirosas se eliminan en la orina y pueden sobrevivir durante muchos meses en el agua; por eso, ésta constituye un vehículo importante para su transmisión. (Solano, Boza, & Saenz, 2000).

Las leptospirosas ocurren por lo general en el trópico, ya que el clima y las condiciones desfavorables de trabajo e higiene favorecen la supervivencia del agente patógeno. (Harrison, 2006). Otras condiciones ambientales que la favorecen son: la humedad, temperatura y pH del suelo cercano a la neutralidad. (Restrepo, 2003). El riesgo es especialmente alto entre algunos profesionales como los veterinarios, los agricultores, los trabajadores de las estaciones depuradoras de aguas residuales, los empleados de los mataderos y los trabajadores de las piscifactorías. Estas personas pueden contagiarse de la leptospirosis tras la exposición directa o el contacto con el agua y suelo contaminados. (Solano, Boza, & Saenz, 2000). También se ha detectado la leptospirosis en suburbios de ciudades en los que las poblaciones de ratas están en expansión.

La mayor parte de los casos ocurre en varones; la incidencia alcanza su máximo nivel en el verano y otoño en los países occidentales, y en la estación de lluvias en el trópico.

Patogenia

La patogenia de la leptospirosis no se conoce bien. Las leptospiras pueden introducirse en el organismo a través de las heridas cutáneas o incluso a través de la mucosa intacta, ante todo la conjuntiva y la que tapiza la bucofaringe y nasofaringe. Una vez que penetran los microorganismos se produce una leptospiremia y el patógeno se extiende por todos los órganos. La leptospira se multiplica en la sangre y en los tejidos, y puede aislarse tanto en la sangre como en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en los primeros cuatro a diez días de la enfermedad. El estudio del LCR en ese lapso corrobora la presencia de pleocitosis en la mayor parte de los casos, pero sólo una pequeña proporción de enfermos termina por mostrar síntomas y signos de meningitis en ese período. Todos los tipos de leptospiras pueden lesionar la pared de los vasos sanguíneos de pequeño calibre; esta lesión da lugar a vasculitis con salida de elementos celulares y otros elementos intravasculares, incluyendo los eritrocitos. Las propiedades patógenas más importantes de las leptospiras son la adhesión a las superficies celulares y la toxicidad celular.

La vasculitis es la responsable de las manifestaciones más importantes de la enfermedad. Las leptospiras infectan fundamentalmente a los riñones y el hígado, pero pueden causar una lesión en cualquier órgano. En el riñón, los microorganismos emigran al intersticio, a los túbulos renales y a la luz tubular, y originan una nefritis intersticial y una necrosis tubular. La hipovolemia debida a la deshidratación y a los trastornos de la permeabilidad capilar contribuyen a la insuficiencia renal. En el hígado se observa necrosis centrolobulillar con proliferación de las células de Kupffer. La lesión pulmonar es consecuencia de la hemorragia y no de la inflamación. Cuando las leptospiras invaden el músculo estriado provocan tumefacción, degeneración vacuolar de las miofibrillas y necrosis focal. En los casos graves, la vasculitis altera finalmente la microcirculación y aumenta la permeabilidad capilar con la consiguiente pérdida de líquidos e hipovolemia.

Cuando se forman anticuerpos las leptospiras se eliminan de todos los lugares del hospedador, excepto del ojo, los túbulos proximales renales y probablemente del cerebro, donde pueden persistir durante semanas o meses. La persistencia de las leptospiras en el humor acuoso da lugar ocasionalmente a uveítis crónica o recidivante. La respuesta inmunitaria generalizada ayuda a eliminar el microorganismo, pero también puede ocasionar una reacción inflamatoria sintomática. El incremento del título de anticuerpos coincide con la aparición de meningitis; esta relación sugiere un posible mecanismo inmunitario. (Harrison, 2006)

Virulencia

Los factores que influyen en la virulencia de las leptospiras son poco entendidos. Algunos serovares tienden, en general, a causar una enfermedad leve, mientras otros ocasionan una enfermedad severa. Sin embargo, no existe una presentación específica de la infección para un serovar, cualquier serovar puede causar una enfermedad leve o severa dependiendo del huésped. Factores relacionados con el paciente tales como la edad y múltiples problemas médicos subyacentes están frecuentemente asociados con una presentación clínica más severa y un incremento de la mortalidad. La dosis infectante también puede tener influencia en el curso de la leptospirosis. (Organización Mundial de la Salud, 2008)

Otros factores de virulencia que podrían explicar las diferencias entre las infecciones leves, autolimitadas y las infecciones más severas en los seres humanos, son los siguientes: 1. producción de toxinas con acción citotóxica directa, 2. adherencia, en la cual las leptospiras virulentas se adhieren al epitelio renal de células y su adhesión es aumentada por concentraciones aglutinantes de anticuerpos homólogos, 3. proteínas de superficie, la membrana externa de las leptospiras contiene LPS y varias lipoproteínas o proteínas de la membrana externa (outer membrane proteins OMPs), el lipopolisacárido desencadena reacciones inmunológicas importantes y es responsable de la especificidad del serovar. Se ha demostrado una relación inversa entre la expresión de OMPs transmembrana y la virulencia y 5. mecanismos inmunes, el segundo estadio de leptospirosis aguda está relacionado con una fase inmune, en la cual la desaparición de los microorganismos del torrente sanguíneo coincide con la aparición de los anticuerpos. Esta reacción de tipo inmune de la enfermedad ha sido propuesta como un factor que influencia la severidad de los síntomas.

La respuesta inmune humoral de los seres humanos esta dirigida contra los epítopes de la cadena lateral del LPS de la envoltura externa; los antígenos de LPS desencadenan la producción de anticuerpos de tipo IgM e IgG los cuales se unen de una manera específica con los ya mencionados epítopes, o reaccionan de manera cruzada con el serovar o serovares, causando infección. Después de la opzonización y la fagocitosis, las espiroquetas se eliminan de la circulación por el sistema reticuloendotelial; la rapidez de la depuración de las leptospiras es de importancia pronostica (Sánchez, 2011).

Manifestaciones clínicas

Más del 90% de los enfermos surgen la variante leve y por lo general anictérica de la leptospirosis, con o sin meningitis asociada. La leptospirosis grave con ictericia profunda (síndrome de Weil) aparece en un 5 a 10% de las personas infectadas. (Harrison, 2006)

El período de incubación dura de 2 a 20 días. La primera etapa (Leptospirosis anictérica) dura de 8 a 10 días y la segunda fase se inicia después de unos 3 días de remisión. (Restrepo, 2003)

Leptospirosis anictérica

Puede presentarse como un proceso pseudogripal agudo con fiebre, escalofríos, cefalalgia intensa, nauseas, vómito y mialgias. El dolor muscular, ante todo en las pantorrillas, el dorso y el abdomen, constituye un rasgo muy importante de esta infección. Otras manifestaciones menos frecuentes son el dolor de garganta y la erupción cutánea. No es rara la afección pulmonar, que suele manifestarse por tos y dolor precordial y, en algunos casos, por hemoptisis. El dato más común en la exploración física es la fiebre, junto con la conjuntivitis. Otros signos menos frecuentes comprenden el dolor muscular con la palpación, linfadenopatías, hiperemia faríngea, erupción cutánea, hepatomegalia y esplenomegalia. A veces se detecta ictericia leve. (Sánchez, 2011)

Los síntomas remiten en la mayoría de los enfermos en una semana. La enfermedad recidiva en algunas ocasiones tras un plazo de uno a tres días. El comienzo de esta segunda fase (inmunitaria) coincide con la aparición de los anticuerpos. Los síntomas varían más que en la primera fase (leptospirosis). En general, los síntomas duran unos días pero a veces persisten durante semanas. A menudo, la fiebre es menos acusada y las mialgias menos intensas que en la fase leptospirémica. En el período inmunitario aparece una complicación importante, la meningitis aséptica. Los signos y síntomas de meningitis se observan en menos del 15% de los enfermos, los síntomas meníngeos desaparecen por lo general al cabo de unos días, pero a veces persisten varias semanas. La iritis, la iridociclitis y la coriorretinitis, son complicaciones tardías que se prolongan en ocasiones durante años.

Leptospirosis grave (síndrome de Weil)

Es la forma más grave de leptospirosis, se caracteriza por ictericia, disfunción renal, diátesis hemorrágica y una mortalidad de 5 a 15%. El síndrome suele acompañar a la infección por la serovariedad icterohaemorrhagiar/copenhageni. La enfermedad comienza del mismo modo que la leptospirosis leve, pero a los cuatro o nueve días suele aparecer ictericia, así como alteraciones de la función renal y vascular. La muerte rara vez se debe a insuficiencia hepática. En general se observa hepatomegalia, la esplenomegalia aparece en 20% de los casos. La insuficiencia renal aparece casi siempre en la segunda semana de la enfermedad. La necrosis tubular aguda, con oliguria o anuria, contribuye a la hipovolemia y al descenso de la perfusión renal. La lesión pulmonar es frecuente y concurre con tos, disnea, dolor de pecho y expectoración teñida de sangre o incluso hemoptisis e insuficiencia respiratoria. El síndrome de Weil conlleva manifestaciones hemorrágicas como epistaxis, petequias púrpura y equimosis, si bien la hemorragia suprarrenal o subaracnoidea son raras. En la leptospirosis grave se han descrito rabiomólisis, hemólisis, miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, choque cardiogénico, síndrome apneico del adulto y fracaso multiorgánico.

Datos analíticos

La leptospirosis afecta siempre a los riñones. Por eso, pueden observarse desde alteraciones del sedimento urinario (leucocitos, eritrocitos, cilindros hialinos o granulados) y proteinuria leve en la leptospirosis anictérica hasta insuficiencia renal y azoemia en la enfermedad grave. (Harrison, 2006) La fase de sedimentación

suele encontrarse elevada. El recuento leucocitario oscila entre 3000 y 26000 en la leptospirosis anictérica, junto con una desviación a la izquierda. Hasta en un 50% de los enfermos presentan trombocitopenia leve, que se relaciona con la insuficiencia renal. Es característica la elevación de la bilirrubina y de la fosfatasa alcalina en suero, así como un incremento leve (hasta 200 U/L) de las amonitransferasas. El tiempo de protrombina puede alargarse en el síndrome de Weil. La actividad de la cinasa de creatinina aumenta en 50% de los enfermos con leptospirosis durante la primera semana. (Organización Mundial de la Salud, 2008). Cuando ocurre la reacción meníngea, predomina al principio los leucocitos polimorfonucleares y, más tarde, las células mononucleares. La concentración de proteínas en el LCR se eleva.

Diagnóstico

Se basa en la identificación del microorganismo en cultivo o en la seroconversión, o en el incremento en el título de anticuerpos en la prueba de aglutinación microscópica (microscopic agglutination test, MAT). En sujetos con datos clínicos claros de infección, se necesita un solo título de anticuerpos de 1:400 a 1:800 en la MAT. Los anticuerpos por lo común no alcanzan niveles detectables hasta la segunda semana de la enfermedad y su respuesta puede ser modificada por el tratamiento temprano. La prueba de aglutinación microscópica (MAT), que emplea una batería de cepas de leptospiras vivas y la prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), que utiliza muy diversos antígenos reactivos, son los métodos serológicos por excelencia. (Harrison, 2006). Interpretación de resultados en la MAT: se define que un caso es positivo cuando existe una seroconversión con un aumento de cuatro veces o más en los títulos de anticuerpos para uno o varios serovares entre la fase aguda y la de convalecencia, por lo que se recomienda testear al menos dos muestras del suero del paciente con un intervalo de unos 15 días entre ambas. Un suero reactivo en dilución 1/50 o mayor se considera positivo. Un título de al menos 1:200 para un solo serovar luego del establecimiento de los síntomas, o títulos de 1:100 para varios serovares son sugestivos de leptospirosis requiriéndose sucesivas muestras para su confirmación. Títulos mayores de 1/200 para uno o más serovares, o la seroconversión ya mencionada constituyen diagnóstico confirmatorio. Una reacción negativa en una sola muestra no descarta una posible infección, ya que la muestra de suero puede haber sido tomada prematuramente, antes de cumplirse al menos una semana de evolución desde el inicio de la enfermedad o más raramente, el paciente puede estar infectado por un serovar ausente en la batería de antígenos utilizados y la respuesta inmune no ser suficientemente intensa todavía como para producir reacciones cruzadas detectables con otros serovares. (Del Monte, 2005). Además de MAT y ELISA se ha creado otras pruebas de utilidad diagnóstica, como la hemaglutinación indirecta y la de aglutinación en microcápsulas. Un adelanto reciente sería la creación de métodos serológicos rápidos que apliquen flujo lateral, la aglutinación de látex o ELISA, con sensibilidad y especificidad razonables. Las leptospiras se pueden aislar en la sangre, en el LCR, o en ambos, en los primeros 10 días de la enfermedad, y en la orina durante varias semanas a partir de la primera. Los cultivos con mayor frecuencia se hacen positivos al cabo de dos a cuatro semanas, con un intervalo entre la primera semana y el cuarto mes. A veces, los cultivos de orina siguen siendo positivos durante meses o años después del comienzo de la enfermedad. Para aislar las leptospiras en los líquidos o los tejidos corporales se utiliza el medio de Ellinghausen-McCulloch-Johnson-Harris (EMJH). (Picardeau & Bertherat, 2014). Las leptospiras conservan la viabilidad hasta 11 días en sangre anticoagulada (heparina, ácido etilendiaminotetraacético o citrato).

Diagnóstico diferencial

Se debe distinguir de otras enfermedades febriles que conllevan cefalalgia y mialgias, como el paludismo, la fiebre entérica, la hepatitis vírica, el dengue, las infecciones por Hantavirus y las enfermedades causadas por rickettsias.

Tratamiento

Existe controversia sobre la eficacia del tratamiento antimicrobiano en la leptospirosis leve y febril; no obstante, el tratamiento está indicado en las formas más graves. En la leptospirosis grave se recomienda la administración de bencilpenicilina, amoxicilina, ampicilina o eritromicina por vía intravenosa. En los casos más leves ha de considerarse el tratamiento con tetraciclina, doxiciclina, ampicilina o amoxicilina por vía oral.

Los enfermos con leptospirosis grave e insuficiencia renal precisan a veces diálisis. Aquellos con síndrome de Weil requiere transfusiones de sangre entera, de plaquetas o de ambos tipos. (Harrison, 2006)

Presentación de Caso

Masculino de 33 años de edad, conocido sano, sin antecedentes quirúrgicos, con antecedentes de trabajar con ganado y caballos, el 3 de diciembre del 2013 consultó en el Hospital de San Vito por cuadro de 3 días de evolución de fiebre no cuantificada, cefalea, malestar general y leve odinofagia. Al examen físico se encontraba consciente, orientado, temperatura en 38°C, sin signos meníngeos y sin lesiones en la piel. Con un hemograma que mostró leucocitosis en 17800 y una neutrofilia en 86%, además con una creatinfosfoquinasa (CPK) elevada en 1416 u/l, sin otras alteraciones en los laboratorios. Se deja internado, durante su estancia hospitalaria cursa con cefalea de un día de duración, posteriormente se describe asintomático con buen estado general, con laboratorios ya con leucocitos normales (8710), neutrófilos dentro del rango normal (61.2%) y una CPK en descenso 1220 U/L, sin otras alteraciones en los exámenes de laboratorio, por tanto se le da egreso a los 3 días después de haber ingresado. El 24 de diciembre del 2013 vuelve a consultar al Hospital de San Vito por cuadro de odinofagia, leve congestión, tos seca, sin fiebre. Al examen físico las notas describen ORL negativo, sin exudados, campos pulmonares limpios sin roncus, hemodinámicamente estable, sin signos meníngeos, sin datos de sangrado externo, con presión arterial en 130/87, frecuencia cardíaca en 75 latidos por minuto y una temperatura de 36,8 °C. EL 26 de diciembre del 2013 fue trasladado por la Cruz Roja al Hospital de San Vito, ingresando a dicho nosocomio en paro cardiorespiratorio, se le realizaron maniobras de resucitación cardiopulmonar sin lograr signos vitales.

En la autopsia médico legal al examen externo solamente mostró congestión conjuntival, sin elementos externos de trauma. En el examen interno macroscópicamente se evidenció aterosclerosis coronaria caracterizada por placa de ateroma dura a nivel de la Rama Descendente Anterior la cual ocupa un 20% de la superficie y ocluye un 50% del lumen y aterosclerosis aórtica caracterizada por placas de ateroma duras que ocupan un 20% de su superficie, con pulmones rojizo-violáceos, edematosos con zonas aumentadas de consistencia. Se enviaron estudios de neuropatología e histología los cuales reportaron presencia de edema cerebral moderado, hernia de ambos uncus del hipocampo y de ambas amígdalas cerebelosas, congestión cerebral severa, hemorragia subaracnoidea cerebral multifactorial así como edema, hemorragia y congestión pulmonar, fibrosis intersticial miocárdica, aterosclerosis coronaria, esteatosis leve y congestión multiorgánica. Se recolectaron además muestra de sangre para ser estudiada por leptospirosis en las cuales se reportó negativo por ADN de leptospira en sangre y prueba de MAT positiva por anticuerpos antileptosirales para las serovariedades Costa Rica (título de anticuerpos en 1:640), Rama (título de anticuerpos 1:640) y Shermani (título de anticuerpos 1:320).

Discusión

La leptospirosis puede presentarse con una diversidad de manifestaciones clínicas que pueden variar desde una enfermedad pseudo gripal leve hasta una enfermedad seria que puede llegar a ser fatal, tal y como se dio en el caso anteriormente presentado.

El fallecido tenía el antecedente de trabajar con ganado lo que lo predisponía a la infección con leptospiras. Los síntomas y hallazgos encontrados en el caso expuesto coinciden con la bibliografía revisada, ya que inicialmente comenzó con un cuadro caracterizado por manifestaciones pseudogripales, sin embargo, a pesar del tratamiento con antibióticos la leptospirosis evolucionó causando herniación de amígdalas, secundario a edema cerebral y hemorragia pulmonar lo cual lo condujo a la muerte. Aunado a esto la prueba de MAT fue positiva por las serovariedades Costa Rica, Rama y Shermani, en conjunto con la CPK elevada, leucocitos y neutrofilia, tal y como se describe en la literatura.

Es importante hacer un diagnóstico diferencial de la leptospirosis el cual no debe ser subestimado, ya que a pesar de que en la mayoría de los pacientes lo que produce es una infección leve caracterizada por síntomas pseudogripales los cuales resuelven sin mayor problema posterior a unos días, hay casos aislados en los cuales podría complicarse como es el caso del síndrome de Weil o en el peor de los casos llevar al paciente a la muerte.

Bibliografía

1. Del Monte, A. (2005). LEPTOSPIROSIS. Recuperado el 25 de junio de 2014, de Universidad de la República, Facultad de Medicina, INSTITUTO DE HIGIENE: <http://www.higiene.edu.uy/leptos.htm>
2. Harrison, T. (2006). Principios de Medicina Interna (16° ed.). México: McGraw-Hill Interamericana.
3. Organización Mundial de la Salud. (2008). LEPTOSPIROSIS HUMANA: Guía para el diagnóstico, vigilancia y control. Recuperado el 28 de junio de 2014, de <http://www.med.monash.edu.au/microbiology/staff/adler/guia-esp.pdf>
4. Picardeau, M., & Bertherat, E. (2014). Rapid tests for diagnosis of leptospirosis: Current tools and emerging technologies. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*.
5. Restrepo, A. (2003). Fundamentos de Medicina, Enfermedades Infecciosas (sexta edición ed.). Medellín, Colombia: Corporación para investigaciones biológicas.
6. Sánchez, E. (2011). Detección de leptospira patógena en orina de pacientes crónicos y perros mediante pcr en el valle del cauca. . Recuperado el 26 de junio de 2014, de Universidad del Valle, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Programa Académico de Biología: <http://bibliotecadigital.univalle.edu.co/bitstream/10893/3912/4/CB-0441166.pdf>
7. Solano, A., Boza, R., & Saenz, E. (2000). LEPTOSPIROSIS EN HUMANOS. Recuperado el 26 de junio de 2014, de <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v17n2/art4.pdf>