

Infección humana asintomática por contacto con perros. Un caso de ehrlichiosis humana

Ángela Beatriz Silva¹, Socorro Pina Canseco¹, María del Pilar Gabriel de la Torre¹, Alejandro Mayoral Silva², Miguel Ángel Mayoral¹, Laura Pérez-Campos Mayoral¹, Jael López Martínez¹ y Eduardo Pérez-Campos^{3,4*}

¹Centro de Investigación en Ciencias Médicas y Biológicas, Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca (UABJO), Oax.; ²Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oax.; ³Instituto Tecnológico de Oaxaca, Oax.; ⁴Centro de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM-UABJO, Oax.

Resumen

Introducción: La convivencia con perros hace considerar la necesidad de identificar las infecciones de éstos en los humanos con quienes conviven. **Objetivo:** Se buscaron perros clínica y serológicamente positivos a infecciones con Ehrlichia canis, Anaplasma phagocytophilum, Borrelia burgdorferi y Dirofilaria immitis. Se identificaron contactos humanos infectados. **Material y métodos:** De una población de 80 perros identificados en los municipios de San Bartolo Coyotepec y San Agustín Etla, ubicados en la periferia de la ciudad de Oaxaca, en México, se seleccionaron 27, por cursar con adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia y fiebre de 43 °C. Mediante inmunoensayo enzimático se buscaron en esta población de perros, y en sus contactos humanos más cercanos, anticuerpos para E. canis, A. phagocytophilum, B. burgdorferi y antígeno de D. immitis. La positividad en humanos para E. canis fue confirmada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). **Resultados:** Diez de los perros con estos signos clínicos resultaron positivos para anticuerpos a E. canis, dos para A. phagocytophilum y uno para D. immitis. De los contactos humanos, uno resultó positivo a E. canis, caso que fue confirmado por amplificación de ADN mediante PCR. **Conclusión:** Se hace necesario identificar a la población de perros enfermos con objeto de disminuir las infecciones relacionadas en los contactos humanos.

PALABRAS CLAVE: Zoonosis. Infección emergente. Ehrlichiosis humana. PCR.

Abstract

Introduction: Living with dogs leads one to consider the necessity of identifying canine infections found in the people with whom the dogs live. **Objective:** Dogs which were clinically and serologically positive with the infections Ehrlichia canis, Anaplasma phagocytophilum, Borrelia burgdorferi, and Dirofilaria Immitis were sought. People with the same infections were also identified. **Material and methods:** From a population of 80 dogs identified in the villages of San Bartolo Coyotepec and San Agustín Etla (suburbs peripheral to the city of Oaxaca, Mexico), 27 dogs were selected for study, all of which had adenomegaly, hepatomegaly, splenomegaly, and fevers of at least 43° C. Using enzyme immunoassay in this population of dogs and their closest human contacts, antibodies for Ehrlichia canis, Anaplasma phagocytophilum, Borrelia burgdorferi, and the antigen for Dirofilaria immitis were sought. Positive results in humans were confirmed by polymerase chain reaction (PCR). **Results:** Ten dogs with the clinical signs mentioned above tested positive for antibodies to Ehrlichia canis; two cases tested positive for Anaplasma phagocytophilum; one case tested positive for Dirofilaria immitis. From human contact, one person tested positive for Ehrlichia canis; this case was confirmed by DNA

Correspondencia:

*Eduardo Pérez-Campos

CI, Facultad de Medicina, UNAM-UABJO

Ex Hacienda de Aguilera s/n

Carretera a San Felipe del Agua Oaxaca, Oaxaca de Juárez, Oax.

E-mail: perezcampos@prodigy.net.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 20-09-2013

Fecha de aceptación: 23-01-2014

amplification by means of PCR. Conclusion: It is necessary to identify the population of sick dogs in order to reduce related infections in people. (Gac Med Mex. 2014;150:171-4)

Corresponding autor: Eduardo Pérez-Campos, perezcampos@prodigy.net.mx

KEY WORDS: Zoonosis. Emerging infection. Human ehrlichiosis. PCR.

Introducción

Los perros tienen un papel importante en la transmisión de infecciones por parásitos¹, virus, bacterias y hongos².

Borrelia burgdorferi es una espiroqueta que causa en el humano la enfermedad de Lyme y es transmitida por garrapatas del género *Ixodidae*. Los perros son parte del ciclo epidemiológico de *B. burgdorferi* y sirven como reservorios³.

El género *Dirofilaria* incluye varias especies, que son parásitos comunes en perros. Las dirofilarias emplean como vectores mosquitos de los géneros *Culex*, *Aedes* y *Anopheles*. Los perros son reservorios de *D. immitis*. En el humano, *D. immitis* produce enfermedad en diferentes órganos, como el corazón, el pulmón y el tejido subcutáneo, entre otros^{4,5}.

La ehrlichiosis y la anaplasmosis son dos infecciones estrechamente relacionadas ya que son transmitidas por garrapatas. La infección por *Ehrlichia chaffeensis* anteriormente se denominaba ehrlichiosis monocítica humana (HME) y la producida por *A. phagocytophilum*, ehrlichiosis granulocítica humana (HGE)⁶. *Ehrlichia canis* es una bacteria que causa infecciones crónicas en perros y que infecta a humanos⁷.

Las *Ehrlichias* sp pertenecen al grupo de las rickettsias, bacterias gramnegativas, pleomórficas e intracelulares. Estas bacterias tienen un tropismo especial por las células sanguíneas, como los leucocitos y las plaquetas, y ocasionan trombocitopenia y neutropenia. La ehrlichiosis humana, que es causada por variedades de *Ehrlichia*, es una enfermedad febril aguda transmitida por la mordedura de garrapatas (*Ixodes*) procedentes de animales enfermos o portadores, como perros, gatos, ganado vacuno o bovino y caballos.

Tanto la HME como la HE son consideradas sistémicas, provocan daño en diferentes órganos y producen fiebre, dolor de cabeza, mialgias, sudoración, adinamia, náusea, vómito, anorexia y confusión. Se pueden encontrar granulomas en la médula ósea, así como infiltrado linfohistiocítico perivasculares que afecta al hígado, las meninges, el cerebro y el corazón.

En el ser humano, la ehrlichiosis presenta tres cuadros: agudo, con los síntomas mencionados anteriormente;

subclínico, que es asintomático, y crónico, con cuadros febriles esporádicos. Estos cuadros suelen presentarse también en la ehrlichiosis canina.

Tanto en el humano como en el perro, se han reportado casos de coinfecciones debido a que comparten el mismo vector, como en borreliosis, ehrlichiosis, rickettsiosis, anaplasmosis y babesiosis.

Material y métodos

De una población de 80 perros identificados en los municipios de San Bartolo Coyotepec y San Agustín Etla, en la periferia de la ciudad de Oaxaca, en México, se seleccionaron a 27 perros, por la presencia de cuadro febril de 43 °C, hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalia.

Para investigar *D. immitis*, *A. phagocytophilum*, *B. burgdorferi* y *E. canis*, se realizó un inmunoensayo enzimático con SNAP 4Dx (IDEXX Laboratories USA)⁸.

Para confirmar la presencia de *E. canis*, se realizó una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) anidada, en la cual el producto de una amplificación es utilizado como molde para realizar una segunda amplificación con cebadores/oligonucleótidos que se ubican dentro de la primera secuencia amplificada^{9,10} empleando como oligonucleótidos los indicados (Tabla 1). Para la extracción de ADN se empleó QIAMP blood kit (Qiagen, Chatsworth, California, EE.UU.)¹¹. Y para identificar los productos de la reacción se empleó gel de agarosa al 2%.

Resultados

De los 27 perros con adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia y fiebre de 43 °C, 10 resultaron positivos para anticuerpos a *E. canis*, dos para *A. phagocytophilum* y uno para *D. immitis*. De los contactos humanos, uno resultó positivo a *E. canis*, caso que fue confirmado por amplificación de ADN mediante PCR anidada.

Caso humano

Se trata de una persona del sexo femenino de 30 años de edad, a la que se le pidió autorización para su

Tabla 1. Secuencia de oligonucleótidos (5' a 3')*

Oligonucleótidos externos	Ehrlichia específicos de género	Ehrlichia específicos de especie
EHR-OUT1 CTGGCGGCCAAGCYTA ACACATGCCAACATCTCACGAC	GE2F GTTAGTGGCATACGG GTGAAT	HE3-R CTTCTATAGGTACCGTCATTATCTTC CCTA T
EHR-OUT2 GCTCGTTGCGGGACTTAACCCAACATCTCACGAC	EHRL3-IP2 TCATCTAATAGCGATAAAC	E. canis CAATTATTATAGCCTGGCTATAG GAA

*EHR-OUT1 y EHR-OUT2 amplifican el gen 16S ARNr de los géneros *Ehrlichia* y *Anaplasma*.

estudio y publicación. De ocupación estilista de perros, radicaba en la ciudad de Oaxaca, y no presentó antecedentes heredofamiliares de importancia. Refirió haber sido mordida en dos ocasiones por garrapatas de perros, que ella bañaba y cuidaba. Dijo haber sufrido un cuadro febril, con anorexia y adinamia, presencia de adenomegalia en el cuello, artralgias, dolor de faringe y formación de hematomas en el cuello, los brazos y las piernas. Este cuadro clínico se presentó un año antes del presente estudio, y dicha sintomatología le duró una semana. Actualmente se halla asintomática.

El ultrasonido de hígado, la telerradiografía de tórax y el electrocardiograma fueron normales. En la biometría hemática se reportó anemia, con hemoglobina de 11 mg/dl y hematocrito del 32%; las plaquetas, las pruebas funcionales hepáticas, la química sanguínea y la general de orina fueron normales. En sangre periférica presentó mórlulas características de ehrlichiosis.

Se le tomó una muestra de sangre para realizar la prueba de ELISA, que resultó negativa, y la PCR anidada fue positiva para ehrlichiosis. La paciente fue tratada con doxiciclina, a dosis de 100 mg cada 12 h durante tres semanas.

Discusión

La HME fue reportada por primera vez en México en la Península de Yucatán en 1999¹². En México, en el año 2003, Ochoa Núñez realizó un estudio buscando *E. canis* en perros, y encontró hasta un 33% de perros enfermos con cuadros febriles, lo cual nos hace pensar que muchos casos no son diagnosticados¹³.

La ehrlichiosis suele presentarse en etapas clínicas y subclínicas en el perro, por lo que también su diagnóstico resulta difícil¹⁴. En 1996, en Venezuela, Perez, et al. estudiaron a 43 sujetos adultos asintomáticos, en estrecho contacto con perros, los cuales presentaban síntomas compatibles con ehrlichiosis y títulos altos de

anticuerpos contra *E. canis*¹⁵. La ehrlichiosis es una infección oportunista que cuando hay inmunosupresión, se expresa con sintomatología. En el caso de mujeres con ehrlichiosis asintomática y que cursan con un embarazo, la baja de las plaquetas podría originar sangrados y abortos, como suele observarse en la perras enfermas de ehrlichiosis¹⁶.

En el humano la presentación clínica de la ehrlichiosis es inespecífica, y usualmente se confunde con un cuadro gripal con fiebre, escalofríos, tos, cefalea, mialgias, vómitos y mal estado general, razón por la cual se sospecha poco de ella, y queda sin diagnosticarse.

Hay diversas infecciones que pueden dar sintomatología similar, como: leptospirosis, salmonelosis, tuberculosis, legionelosis, brucellosis y listeriosis.

Existen muchos casos de fiebre de origen desconocido en los cuales podría ser una opción hacer pruebas para descartar ehrlichiosis, sobre todo cuando el paciente trabaja con perros. En el caso de mujeres que trabajen con perros, es importante descartar la infección, ya que puede ocasionar abortos si están embarazadas. Las medidas preventivas, como el uso de guantes y batas para trabajar con perros, son importantes, pues pueden evitar ser mordido por las garrapatas, que son el vector que transmite la enfermedad.

Conclusión

La convivencia con animales, particularmente con gatos o perros, es una condición frecuente en el medio urbano. Lejos de ser mascotas o acompañantes comunes de los humanos, los animales son portadores de agentes nocivos transmisores de enfermedades para el humano. Es importante no sólo tener en cuenta la desparasitación y vacunación de los animales, sino también observar la presencia de fauna nociva potencialmente portadora de patógenos, como las chinches y garrapatas. Particularmente, la presencia

de garrapatas podría asociarse con ehrlichiosis canina. La relevancia del presente trabajo es que hace hincapié en la necesidad de evaluar zoonosis que en el humano suelen pasar inadvertidas, ya que frecuentemente debutan subclínicamente, y su diagnóstico suele no realizarse oportunamente o no realizarse. La vigilancia del binomio animal-humano hará posible la detección oportuna de zoonosis que pueden ser graves para el ser humano. El implemento de técnicas específicas y moleculares para el diagnóstico de este tipo de enfermedades deberá ser una herramienta diagnóstica tanto para el médico veterinario como para el humano.

Agradecimientos

A la Fundación Harp Elú y la UABJO, por el apoyo a este proyecto investigación. A Jan Moreno y Charlotte Grundy, por su asistencia técnica.

Bibliografía

1. Deplazes P, van Knapen F, Schweiger A, Overgaauw PA. Role of pet dogs and cats in the transmission of helminthic zoonoses in Europe, with a focus on echinococcosis and toxocarosis. *Vet Parasitol.* 2011;182:41-53.
2. Chomel BB, Sun B. Zoonoses in the bedroom. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:167-72.
3. Spolidorio MG, Labruna MB, Machado RZ, et al. Survey for tick-borne zoonoses in the state of Espírito Santo, southeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83:201-6.
4. Ng BK, Kelly JD. Anthroponozootic helminthiases in Australasia: Part 3: - studies on the prevalence and public health implications of helminth parasites of dogs and cats in urban environments. *Int J Zoonoses.* 1975;2(2):76-91.
5. Theis JH. Public health aspects of dirofilariasis in the United States. *Vet Parasitol.* 2005;133:157-80.
6. CDC. Ehrlichiosis and Anaplasmosis. 2008 Case Definition CSTE Position Statement Number: 09-ID-15. [Internet] Consultado el 25 de febrero de 2012. Disponible en: http://www.cdc.gov/osels/ph_surveillance/nndss/casedef/ehrlichiosis_2008.htm.
7. Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, et al. Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia. *N Engl J Med.* 1987;316:853-6.
8. Idexx Laboratories USA. SNAP 4Dx. [Internet] Consultado el 25 de febrero de 2012. Disponible en: http://www.idexx.com/view/xhtml/en_us/smallanimal/inhouse/snap/4dx.jsf?conversationId=541735.
9. Arraga Alvado C. Human ehrlichiosis. *Invest Clin.* 1994;35:209-22.
10. Breitschwerdt EB, Hegarty BC, Hancock SI. Sequential evaluation of dogs naturally infected with *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia ewingii*, or *Bartonella vinsonii*. *J Clin Microbiol.* 1998;36(9):2645-51.
11. Massung R, Slater K, Owens J, et al. Nested PCR assay for detection of granulocytic *Ehrlichiae*. *J Clin Microbiol.* 1998;36(4):1090-5.
12. Gongóra-Biachi RA, Zavala-Velázquez J, Castro-Sansores CJ, González-Martínez P. First case of human ehrlichiosis in Mexico. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(3):481.
13. Ochoa Núñez L. Estudio de la seroprevalencia de *Ehrlichia canis* en México. AMMVEPE. 2003;14:83-5.
14. Pérez M, Rikihsa Y, Wen B. *Ehrlichia canis* like agent isolated from a man in Venezuela: antigenic and genetic characterization. *J Clin Microbiol.* 1996;34:2133-9.
15. Perez M, Bodor M, Zhang C, Xiong Q, Rikihsa Y. Human infection with *Ehrlichia canis* accompanied by clinical signs in Venezuela. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1078:110-7.
16. López Del P J, Abarca V K, Azócar A T. Evidencia clínica y serológica de rickettsiosis canina en Chile. *Rev Chil Infectol.* 2007;24(3):189-93.