

MEDICINA TROPICAL

EHRLIQUIOSIS:
REPORTE DE 2 CASOS

Diana Brenes Valverde*
 Simón Brenes Martínez**
 Ivana Quirós Rojas***

SUMMARY

Human ehrlichiosis is an acute febrile disease transmitted by ticks. Ehrlichia is a pleomorphic Gram-negative obligatory intracellular bacteria, reside vacuoles within the cytoplasm of blood cells of animals and humans. Multiply by binary fission, forming an aggregate or microcolony (“morula”), visible in blood smears by light microscopy. Its present as a flu-like illness with fever, malaise, myalgia and headache or to a septic shock with multiple organ failure and death. The diagnosis can be suspected visualizing intracytoplasmic morulae in the affected cells in peripheral blood smears, and confirmed by serology, culture or molecular

detection. The treatment of choice is doxycycline a good clinical response. Here is the report of 2 cases diagnosed by blood smear.

Key words: Ehrlichiosis, Ehrlichia, Doxycycline

INTRODUCCIÓN

La ehrlichiosis es producida por bacterias de los géneros *Ehrlichia* (llamado así por Paul Ehrlich)⁶ y *Anaplasma*. Son pequeñas bacterias gram negativas de crecimiento intracelular obligado⁷ (perteneciente a la familia *Rickettsiaceae*) en los leucocitos

humanos y animales. Las agrupaciones de *Ehrlichia* se multiplican en las vacuolas de la célula huésped para formar grandes agregados en forma de mora llamada “mórula”. Las células blanco son los monocitos en la Ehrlichiosis humana monocitotrópica, causada por la *E. chaffeensis*. y los granulocitos en la Ehrlichiosis humana granulocitotrópica, ahora llamada anaplasmosis humana granulocitotrópica, causada por *A. phagocytophilum*.^{2,12} Dicha enfermedad es transmitida a través de las garrapatas, el vector de *E. chaffeensis* es la garrapata de la estrella solitaria, *Amblyomma americanum* (figura 1), el vector

* Médico Asistente General. Servicio de Medicina. Hospital de San Carlos.

** Médico Asistente Internista. Servicio de Medicina. Hospital San Carlos.

*** Microbióloga. Servicio de Hematología. Hospital San Carlos

Correspondencia: Diana Brenes Valverde. Correo electrónico: diani_624@hotmail.com.

Apartado postal: 252-4400. Ciudad Quesada, Costa Rica.

de *A. phagocytophilum* es *Ixodes scapularis*.^{11, 12} El cuadro clínico



Figura 1. Garrapata, estrella solitaria, *Amblyomma americanum*. Vector de ehrliquiosis³

de fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, artralgias y mal estado general, con historia de picadura de garrapata o exposición a las mismas en los meses de primavera o verano, acompañada de una enfermedad febril, con trombocitopenia, leucopenia, o ambas, y transaminasas elevadas son evidencias circunstanciales fuertes para el diagnóstico de ehrliquiosis y justifican iniciar el tratamiento con Doxiciclina. La confirmación diagnóstica requiere encontrar estas mórulas, serología positiva, detección por PCR del ADN del agente, inmuno-marcación del mismo en los tejidos o el cultivo positivo de un espécimen clínico. Técnicas complejas, a veces inaccesibles, cuyos resultados no se deben esperar para empezar el tratamiento.

PRIMER CASO

Paciente masculino de 60 años de edad, Vecino de Los Chiles, San Carlos. Agricultor. Conocido hipertenso y diabético. Sin historia aparente de contacto con ganado y agua de los ríos. Quien es referido del Hospital Los Chiles con historia de 7 días de evolución de cuadro caracterizado por mialgias, cefalea, dolor retroocular, debilidad generalizada, náuseas, vómitos y fiebre. Asociando leucopenia severa y plaquetopenia. Paciente fue catalogado como probable Leptospirosis por lo cual se inicio cobertura antibiótica con Penicilina sódica 2 millones cada 4 horas, paciente sin mejoría clínica persistió febril, con inestabilidad hemodinámica y desorientación, por lo que se coordina traslado al Hospital San Carlos. A su ingreso al Servicio de Emergencias presentaba datos de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica FC: 105 lpm, P/A: 109/69mmHg, SaO₂: 88%, FR: 20 rpm, T°: 39°C, confuso y desorientado, aparato cardiopulmonar normal, abdomen sin hallazgos patológicos. Laboratorios iniciales: Leucocitos 800 /ul con predominio de linfocitos, plaquetas 71000 /ul, ALT: 309 UI/L, AST: 932 UI/L, Bilirrubinas: normales. Radiografía de toráx: sin hallazgos patológicos. Se decide ampliar cobertura antibiótica iniciando Doxiciclina 100 mg c/12 horas VO y se envía a laboratorio frotis por Ehrliquia, reportándose un día después la presencia de

Mórula en un monocito. (Figura 2). Paciente quien respondió adecuadamente al tratamiento, evolucionando satisfactoriamente con normalización de hemo-leucograma y descenso de transaminasas.

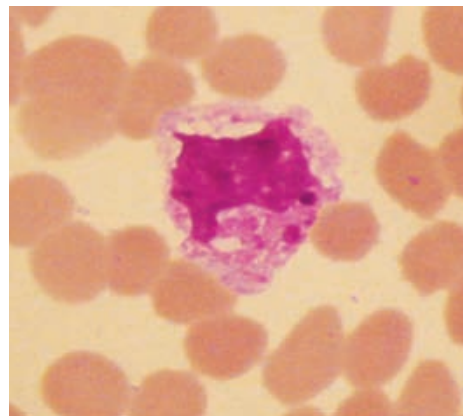


Figura 2. Obsérvese en un monocito la Mórula.

SEGUNDO CASO

Paciente masculino de 24 años. Vecino de Venecia. Peón agrícola. Conocido Sano. Quien consultó al Servicio de emergencias con cuadro de 4 días de evolución caracterizado por fiebre no cuantificada, cefalea tipo opresiva, dolor retroocular, mialgias generalizadas y vómitos. Con antecedente de trabajar en lechería y haberse bañado en un río días previos a inicio del cuadro. Al ingreso presentaba: T°: 38 °C, P/A: 106/74, FC: 88 lpm. Consciente, orientado, deshidratación leve, cardiopulmonar normal, abdomen blando, depresible, levemente distendido, doloroso de manera difusa, sin irritación peritoneal. Laboratorios de ingreso: Leuco-

grama 1760 /ul, Plaquetas: 110 000 /ul, CPK: 1485 U/L, Pruebas función hepática normales. Se inicia cobertura antibiótica con penicilina 2 millones c/6 horas IV por antecedente epidemiológico, y se envía serología para *Leptospira* y Dengue. Paciente a pesar de 3 días con antibiótico persistía febril, por lo cual se decide agregar Doxiciclina 100 mg c/12 horas VO y se envía frotis por *Ehrlichia* reportándose Mórula en Monocito. (Figura 3) Paciente se torna afebril, evolución clínica adecuada, con descenso de CPK y mejoría de su bicitopenia. Serologías para *Leptospira* y Dengue se reportan negativas.

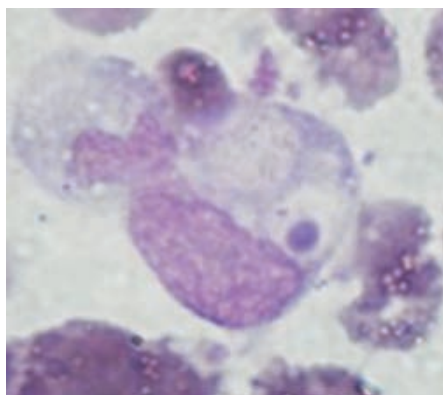


Figura 3: Obsérvese la Mórula en el monocito

DISCUSIÓN

Dentro de los diagnósticos diferenciales de los pacientes con cuadros febriles que se presentan en la Zona Huetar Norte además de leptospirosis, dengue, malaria, etc debemos de considerar entre otros la ehrliquiosis. La ehrliquiosis es una infección bacte-

riana transmitida por las garrapatas duras (Familia *Ixodidae*), que afecta al ser humano y a los animales. Requiere de un mamífero como reservorio y de un artrópodo como vector. Es de distribución universal. Taxonómicamente pertenece al orden de las Rickettsiales, familia Rickettsiaceae, género *Rickettsia*^{4,13,14,15} y una característica que las diferencia de las rickettsias es que presenta tropismo por células sanguíneas (leucocitos y plaquetas), e invade su citoplasma, alojándose dentro de vacuolas, donde se multiplica por fisión binaria, dando origen a un agregado de la bacteria o microcolonia, que por su apariencia se ha denominado “mórula”. *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 monocitos.^{6, 9, 10} Tanto la Ehrliquiosis monocítica humana y la granulocítica humana, usualmente tienen un período de incubación de 7 a 10 días, pero se han reportado incubación de 1 a 21 días.^{2, 12} Como pueden observar la clínica va desde cuadros leves (segundo caso clínico) hasta severos (primer caso), pudiendo llevar a la muerte. La ehrliquiosis granulocítica y

monocítica humana presentan síntomas similares en estadios tempranos. Los síntomas tempranos son no específicos: cefalea, fiebre, malestar general y mialgias. Los signos gastrointestinales náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea son comunes. Otros incluyen: anorexia, fotofobia, conjuntivitis, artralgias, tos y confusión. Puede aparecer un exantema (tronco, extremidades y cara) especialmente en niños infectados por *E. chaffeensis*.¹² La linfadenopatía se observa en menos del 25 % de los casos, la esplenomegalia no son comunes. Los síntomas severos se dan sobretodo en personas inmunosupresas incluyen: fiebre prolongada, falla renal, infecciones oportunistas, distress respiratorio, coagulopatía intravascular diseminada, falla multiorgánica y coma. Dentro de los hallazgos de laboratorio en la mayoría de los pacientes se observa leucopenia, trombocitopenia y elevación leve a moderada de las transaminasas. La leucopenia y trombocitopenia presentes en el inicio de la enfermedad pueden normalizarse al final de la segunda semana. La normalidad de los parámetros analíticos no descartan la enfermedad, y debe ser diagnóstico diferencial. Diversas anomalías bioquímicas se pueden presentar, reflejando la progresión de la enfermedad. Se pudo confirmar el diagnóstico de ambos casos por el hallazgo de Mórulas en sangre periférica,

aunque también existen otras técnicas como: la detección del ADN por PCR en sangre o líquido cefalorraquídeo, detección directa por técnicas de inmunohistoquímica y aislamiento de bacterias.^{1,3} No se logró realizar estos estudios por falta de disponibilidad. Ante la sospecha clínica de ehrliquiosis se ha de administrar el tratamiento en forma empírica sin esperar la confirmación microbiológica. Son muchos los antibióticos que han demostrado ser eficaces y al igual que en las rickettsiosis, la doxiciclina es el tratamiento de elección (100 mg cada 12 horas durante 7 a 14 días). Las quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina y ofloxacina) y las rifampicina son posibles alternativas terapéuticas.² La respuesta al tratamiento es buena y resuelve en 24 a 48 horas.⁸ En el caso de los pacientes presentados se les dio cobertura inicial con Penicilina por el antecedente de exposición con el ganado y ante su poca respuesta y por factores de riesgo ya descritos se inicia tratamiento a base de Doxiciclina, obteniendo una mejoría importante de su clínica y exámenes de laboratorio.

RESUMEN

La ehrliquiosis humana es una enfermedad febril aguda, transmitida por garrapatas. La *Ehrlichia* es una bacteria pleomórfica gram-negativa intracelular obligatoria, reside dentro de vacuolas en el citoplasma

de células sanguíneas de animales y humanos. Se multiplica por fisión binaria, formando un agregado o microcolonia ("mórula"), visible en frotis sanguíneo al microscopio óptico. Puede presentarse como un cuadro pseudogripal con fiebre, malestar general, mialgias y cefalea o hasta un choque séptico con falla multiorgánica y muerte. 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. A continuación presentamos el reporte de 2 casos diagnosticados por frotis sanguíneo.

Descriptores: Ehrliquiosis, Ehrliquia, Doxiciclina

BIBLIOGRAFÍA

1. Anaya Elizabeth, Morón Cecilia, Jaramillo Karina, Mendoza Leonardo, Román Raúl. EVIDENCIA SEROLÓGICA DE EHRLICHIOSIS HUMANA EN ANCASH, PERÚ. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, Vol. 26, Núm. 1, 2009, 54-57.
2. Bakken Johan S., Dumler Stephen. Human Granulocytic Anaplasmosis. Infect Dis Clin N Am 22 (2008) 433-448.
3. Buller Richard, Hmiel Paul, Paddock Christopher D, Sumner John W, Rikihisa Yasuko, Unver Ahmet et al. EHRLICHIA EWINGII, A NEWLY RECOGNIZED AGENT OF HUMAN EHRLICHIOSIS. N Engl J Med 2007 Volume 341 Number 3, p. 148-155.
4. Chomel BB. Zoonosis bacterianas de aparición reciente. Rev Panam Salud Publica vol.11 no.1. 2002, 50-55.
5. El calentamiento global, las garrapatas y la ehrlichiosis. <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v66n5/v66n5a20.pdf>.
6. Hernández-de Mezerville Viviana, Padilla-Cuadra Juan I. Choque séptico por ehrliquiosis. AMC, vol 49 (2), 2007, 118-120.
7. Ismail Nahed, Bloch Karen C., McBride Jere W. Human Ehrlichiosis and Anaplasmosis. Clin Lab Med 30 (2010) 261-292.
8. I. Tamí. Ehrlichiosis humana: Ehrlichia trombofílica en sangre periférica. Rev. Soc. Ven. Microbiol., jul. 2003, vol.23, no.2, p.135-141. ISSN 1315-2556.
9. Katz B, Waites K. Emerging Intracellular Bacterial Infections. Clin Lab Med. 2004; 24: 627-649
10. Lin M, Rikihisa Y. Obligatory intracellular parasitism by ehrlichia chaffeensis and anaplasma phagocytophilum involves caveolae and glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins. Cell Microbiol. 2003; 5:809-20.
11. Makoto Kawahara, Tomoko Tajima, Harumi Torii, Mitsutaka Yabutani, Joji Ishii, Makiko Harasawa, Emiko Isogai, and Yasuko Rikihisa Ehrlichia chaffeensis Infection of Sika Deer, Japan. Emerging Infectious Diseases. 2009. Vol. 15, No. 12, p. 1991-93.
12. Oteo José A., Brouqui Philippe. Ehrliquiosis y Anaplasmosis Humana. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005 ; 23 (6) : 375-80.
13. Paddock Christopher D, Childs James E. Ehrlichia chaffeensis: a Prototypical Emerging Pathogen Clin Microbiol Rev, Jan. 2003, p. 37-64.
14. Prescott, L. Harley, J. Klein, D. Microbiología. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid, España. 2000. 476, 834-835.
15. Walker David H., Paddock Christopher D, Dumler Stephen. Emerging and Re-emerging Tick-Transmitted Rickettsial and Ehrlichial Infections. Med Clin N Am 92 (2008) 1345-1361