

INFECTOLOGIA

LEPTOSPIROSIS Y SINDROME DE WEIL

Júvel Quintanilla Gallo*

Juan Richmond Navarro**

Charles Gourgzong Taylor***

* Medico Asistente de Medicina Interna - HCG.
 ** Residente de Medicina Interna - HCG.
 *** Jefe de Servicio de Medicina Interna - HCG.

SUMMARY

Leptospirosis is a zoonotic disease caused by the spirochete L interrogans, and is typically transmitted via contact with urine from infected animals, or contaminated water and enter the body from skin and mucous membranes included intact skin. The clinical syndromes include subclinical infection, anicteric febrile illness with or without meningitis, and a severe and potentially fatal illness known as Weil's syndrome that presents as hemorrhage, renal and hepatic dysfunction, and jaundice.

This report present a clinic case of a patient that developed this syndrome. This article describe the characteristics of the disease that is common in Costa Rica.

Abreviaturas:

LPS: lipopolisacáridos;

GLP: glicolipoproteína bacteriana;

LCR: líquido cefalorraquídeo;

EKG: electrocardiograma

CPK: creatin-fosfoquinasa

CID: coagulación intravascular diseminada.

INTRODUCCIÓN

La Leptospirosis es una zoonosis causada por la espiroqueta patógena del género *Leptospira*^{6,8,4}. Es una enfermedad infecciosa que afecta humanos y animales, y es considerada la zoonosis más común en el mundo. Es a menudo llamado como la enfermedad del porquerizo, fiebre del pantano, o de fiebre del barro. El organismo

tra en el cuerpo cuando membranas mucosas o el desgaste de la piel entran en el contacto con fuentes medioambientales contaminadas. La infección causa una enfermedad sistémica que a menudo lleva al trastorno renal y hepático,¹ con casos severos de ictericia a menudo llamados como Síndrome de Weil, descrita por primera vez en 1886.^{6,4}

REPORTE DE UN CASO.

LEPTOSPIROSIS SEROTIPO BATAVIEZ

Paciente masculino de 36 años, vecino de Coronado, soltero, ayudante de soldadura. Negó antecedentes de importancia salvo el uso drogas ilícitas de uso nasal en la infancia y el de haberse colocado un tatuaje en el brazo derecho hace 20 años.

Manifestó que 10 días antes de su ingreso al hospital en Octubre 2002, cae en río con aguas contaminada de lecherías y chancheras, inicia cefalea universal, fiebre de 40° C, mialgias, y dolor óseo generalizado, posteriormente añade tinte icterico por lo cual consulta al Hospital. Al Ingresar se observa con ictericia generalizada, tos hemoptoica, hepatoesplenomegalia que se corrobora Ultrasonograficamente, por laboratorio existe insuficiencia renal aguda, hiperbilirrubinemia mixta de predominio directo con transaminasas normales, CPK aumentada y plaquetopenia severa. Se plantea como primera posibilidad por riesgo epidemiológico una Leptospirosis, a descartar un Síndrome de Weil, se inicio tratamiento con penicilina el cual cumplió por catorce días. El paciente evoluciona satisfactoriamente, con disminución de su lesión hepática y normalización de las pruebas de función renal y de CPK. La plaquetopenia persistió, se le realiza frotis de sangre periférica que evidencia agregación plaquetaria in vitro y fenómeno de Rouloux ++. Se obtiene resultado por serología para *Leptospira* IgM(+) y IgG 1:320 dil para el serotipo *Bataviez*, además de antígenos de superficie positivos para Hepatitis B. Ver [cuadro 1](#)

CUADRO 1
HALLAZGOS DE LABORATORIO

	1er día	2do día	5to día	10mo día	13vo día
Leucograma	14730	9290	8800	5800	6000
Hemoglobina	16.2	11.6	13.2	12.5	13.1
Hematócrito	45	34	38.8	37	39.9
Plaquetas	39000	8000	11 000	2000	52000 Fenómeno Rouleaux ++
Nitrogeno Ureico	23	30	12	12	6
Creatinina	2.42	1.94	1.37	0.95	0.8
Sodio	130.5	135.3	140.6	135	136.5
Potasio	2.54	3.2	3.0	4.05	4.12
Cloruro	92.4	99.7	106.4	102.9	104
AAT	72	101	65		67
ALT	107	77	78		128
Bilirrubina Total	18.3	30.1	36		1.5
Bilirrubina Directa	13.14	21.55	20	10.7	0.5
Fosfatasa Alcalina	74	56	55	60, 9	
CPK	1118		281		
Otros	HIV negativo Pruebas febriles negativas Antig superficie Hepatitis B positivo Resto de anticuerpos para hepatitis negativos				

REVISION BIBLIOGRAFICA

La leptospirosis es causada por microorganismos móviles espirales, 6 a 20 mm de longitud y 0.1 a 0.2 mm de diámetro, que pertenecen al genero *Leptospira*, de la familia *Leptospitaceae* y del orden *Espirochaetales*. Tradicionalmente todos los organismos de *Leptospira* son incluidos en una de dos especies diferentes, *L. interrogans* que es el patógeno en los humanos y animales y la *L. Biflexa* que vive libremente, saprofitas. La *L. interrogans* esta dividido en más de 210 serovariedades y 23 serogrupos. El más reciente trabajo

ha identificado 7 especies distintas de leptospiras patógenas que aparece como más de 250 variantes serológicas. Según secuencias de ADN y técnicas homologas de ADN-ADN se han podido diferenciar ocho especies patógenas distintas y cinco especies no patógenas. Los depósitos más importantes son los roedores, y las ratas son la fuente más común a nivel mundial.⁷⁻¹ La exposición directa a la orina de animales infectados o agua contaminada con orina de animales infectados, a través

de las actividades recreativas o profesionales, representa la fuente principal de infección para los humanos. Los principales grupos profesionales de riesgo incluyen a: obreros de granjas, veterinarios, obreros agrícolas, obreros de mataderos, ordeñadores, plomeros, negociantes de carnes, obreros de cloacas, mineros de carbones, obreros en la industria de la pesca, las tropas militares y quienes tienen contacto con animales o aguas.

Las *Leptospiras* patogénicas y no patogénicas pueden penetrar a través de erosiones en la piel y las membranas mucosas intactas como la conjuntiva o el epitelio nasofaríngeo y genital. Las superficies mucosas de la boca, faringe, y esófago pueden ser cruzadas fácilmente por el *leptospiras* patogénicas. La transmisión transplacentaria maternal-fetal también puede ocurrir⁶ La leptospiremia resultante pueden extenderse a cualquier parte del cuerpo pero particularmente afectan el hígado y el riñón¹.

El período de la incubación normalmente es de 7-12 días, con un rango de 2-20 días. Aproximadamente 90% de los pacientes se manifiestan como una forma anictérica, forma apacible de la enfermedad, y aproximadamente 5-10% tienen una forma severa con la ictericia, por otra parte, conocido como el Síndrome de Weil.⁶⁻⁸⁻⁴

Después de invadir el riñón, emigra al intersticio, túbulos renales, y lumen tubular y causa nefritis intersticial (manifestación principal de enfermedad renal aguda causada por leptospira) y necrosis tubular. Cuando la insuficiencia renal se desarrolla, normalmente es debido al daño tubular, por hipovolemia secundaria a la deshidratación y a la permeabilidad capilar alterada que también puede contribuir a la insuficiencia renal.¹⁰⁻⁷ El hígado se ve comprometido con el desarrollo de necrosis centrolobulillar con proliferación de células de Kupffer. La ictericia puede ocurrir como resultado de un trastorno hepatocelular. También puede invadir el músculo esquelético, causando edema, vacuolización de miofibrillas, y necrosis focal. La microcirculación

muscular se daña y la permeabilidad capilar se aumenta, con extravasación de fluidos e hipovolemia circulatoria.³ En la enfermedad severa, un síndrome de vasculitis diseminada puede ser el resultado del daño al endotelio capilar⁷⁻⁶, principalmente de vasos pequeños que llevan al extravasación y eventualmente a hemorragia franca, es considerada la lesión más característica de leptospirosis.

La adhesión puede contribuir a la persistencia del microorganismo en los tejidos como el riñón, llevando a un estado portador. Du-

rante la adhesión de organismos de *Leptospira* a las membranas celulares, los lípidos de la pared celular bacteriana actúan recíprocamente con las sustancias similares de la membrana celular. Al mismo tiempo, el metabolismo de los ácidos grasos del huésped por las fosfolipasas de la leptospira refuerza la permeabilidad de la membrana celular. La lesión tisular en la leptospirosis se caracteriza por presencia de daño celular mayor en la presencia de pocos microorganismos, haciendo pensar en el desarrollo de factores tóxicos de la espiroqueta o el huésped. Algunas *Leptospiras* interrogans exhiben componentes antilinfocíticos y actividad citotóxica por la porción lipídica de la glicoproteína bacteriana (GLP) resultando en lesiones de la membrana celular que lleva a goteo y muerte de la célula. La GLP también puede inhibir la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa en el túbulo renal de las células epiteliales en una forma dosis-dependiente, aumentando su afinidad por el sodio pero no el potasio. Esto puede explicar algunas de las alteraciones electrolíticas características vistos en pacientes con leptospirosis que desarrollan insuficiencia renal agudo, arritmia cardíaca, o diarrea. Otras sustancias bacterianas con actividad citotóxica, como la fosfolipasa, lipasa, y las hemolisinas, juegan un papel con-

tribuyente en la patogénesis de la leptospirosis. Otras evidencias de la participación de factores tóxicos en la patogénesis de la leptospirosis derivan de la reacción de Jarisch-Herxheimer observada en los pacientes tratados con penicilina. Las citocinas participan como mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica evidenciado por una asociación directa entre la cantidad de TNF-alfa circulante y severidad clínica o la letalidad. Pueden verse lesiones multisistémicas que afectan prácticamente cada órgano en la leptospirosis como resultado de la vasculitis generalizada. Similar a las hepatitis virales, colestasis, las lesiones hepatocelulares son secundarias al daño capilar. Existe una inducción de apoptosis del hepatocito durante la infección, y las principales lesiones en los riñones son nefritis

intersticial y necrosis tubular aguda, ambos por migración de espiroquetas a los riñones y depósito de antígenos de leptospira en el glomérulo y los tubulos. El fracaso renal agudo, a menudo asociado con poliuria e hipokalemia, es el resultado de lesiones tubulares. La hipokalemia es la consecuencia de secreción activa de potasio por el túbulo distal en respuesta a una carga excesiva de sodio causada por una reabsorción deficiente del ion en el túbulo proximal. El daño de l capilar pulmonar lleva a

insuficiencia respiratoria y hemorragia pulmonar, como la mayor causa de morbi-mortalidad en los pacientes con leptospirosis severa. También se observan miocarditis intersticial y arteritis de las coronarias. La trombocitopenia es un hallazgo bien documentado en la leptospirosis. La trombocitopenia parece ser determinada por la activación de la plaqueta, adherencia, y agregación al endotelio vascular. El curso natural de la leptospirosis es en 2 fases distintas, septicémica e inmune. Con un período breve de 1-3 días entre las 2 fases, el paciente muestra alguna mejoría.⁶ En un 5-15% de las infecciones clínicas la enfermedad progresa hasta causar complicaciones multisistémicas severas como insuficiencia renal y diátesis hemorrágica. Las formas severas de la enfermedad están asociados con casos fatales de un 5-40%.⁴

LA PRIMERA FASE

La PRIMERA FASE se llama septicémica o leptospirémica en donde el organismo se puede aislar de los hemocultivos, del líquido cefalorraquídeo (LCR), y en la mayoría de los tejidos. Durante esta fase que dura aproximadamente 4 - 7 días el paciente desarrolla una enfermedad no específica, de severidad variable, caracterizada por fiebre, escalofríos, debilidad, y mialgias, otros síntomas son el do-

lor de garganta, tos, dolor de pecho, hemoptisis, salpullido, dolor de cabeza frontal, fotofobia, confusión mental, y otros síntomas de meningitis. Debido a la naturaleza abrupto del ataque, el paciente puede decir a menudo cuando los síntomas empezaron exactamente. El examen físico se caracteriza por fiebre; inyección conjuntival; eritema faríngeo; esplenomegalia; hepatomegalia; ictericia; dolor muscular; linfadenopatias; y un brote maculopapular, eritematoso, urticariforme.¹ En esta fase la fiebre puede alcanzar 39°C a 40°C pero puede caer en una semana, la inyección conjuntival probablemente sea el hallazgo más característico y diagnóstico en esta fase.⁹ Durante un periodo de 1-3 días de mejoría que sigue a la primera fase, las curva de temperatura caen y el paciente se puede volver afebril y relativamente asintomático. La fiebre reinicia, cuando aparece el ataque de la segunda fase clínica o la meningitis subclínica aparece.

LA SEGUNDA FASE

La SEGUNDA FASE se llama inmune o de leptospiruria, porque pueden encontrarse anticuerpos circulantes o el organismo puede aislarse en la orina; no puede ser recuperable en sangre o LCR. Esta fase ocurre como consecuencia de la respuesta inmunológica del

cuerpo a la infección y dura 0-30 días o más. Se puede encontrar afección de órganos específicos como las meninges, hígado, ojos, y riñón. Los síntomas no específicos, como fiebre y mialgia, pueden ser menos severos que en la primera fase y duran unos días a unas semanas. Muchos pacientes (77%) experimentan dolor de cabeza intenso el cual es mal controlado por los analgésicos; lo que sugiere una meningitis.² La separación entre estas dos fases secuenciales es a menudo incierta, porque normalmente se unen en una sola enfermedad continua. La fiebre cae después de 4 a 7 días, seguido por 1 a 3 días de recuperación cuando el paciente parece relativamente saludable, la fiebre reinicia repente, subiendo a 40°C, dando un modelo en forma de silla de montar en la curva febril.³

SÍNDROME DE WEIL (Revisión Bibliográfica)

Es la más severa forma anictérica de la leptospirosis y ocurre en menos del 10% de los pacientes con la infección.¹ Ocurre al final de la primera fase y al inicio de la segunda, la condición del paciente puede deteriorarse de repente en cualquier momento. A menudo la transición entre las fases se disimula. La fiebre puede ser marcada durante la segunda fase. El criterio para determinar quién

desarrollará la enfermedad de Weil no se ha definido bien. Las manifestaciones pulmonares incluyen tos, disnea, dolor torácico, esputo hemoptoico, hemoptisis, e insuficiencia respiratoria. Los trastornos vasculares y renales acompañados con ictericia se desarrollan 4-9 días después de inicio de la enfermedad, y la ictericia puede persistir durante semanas. Los pacientes con ictericia severa más probablemente desarrollan fracaso renal, hemorragia, y deterioro cardiovascular. Hepatomegalia y dolor en el cuadrante superior derecho pueden estar presentes.

Oliguria o anuria por necrosis tubular aguda puede ocurrir durante la segunda semana debido a la hipovolemia y puede disminuir el perfusión renal. El fracaso multiorgánico, la rhabdmiolisis, la hemólisis, la esplenomegalia (20%), la insuficiencia cardíaca congestiva, la miocarditis, y la pericarditis también pueden ocurrir⁶, como el síndrome pulmonar lesional.¹⁻³

Los casos más severos de síndrome de Weil, con el desarrollo del síndrome hepatorenal, lleva tasa de mortalidad del 20-40%. La proporción de mortalidad es normalmente superior para los pacientes de mayor edad. Sin embargo, cuando se instaura tratamiento la mortalidad desciende a un 5-10%.^{1,11} Leptospirosis puede pre-

sentar un brote macular o maculopapular, dolor abdominal que imita la apendicitis aguda, o agrandamiento generalizado de glándulas linfoides que se parecen la mononucleosis infecciosa. También puede presentarse como una meningitis aséptica, encefalitis, o fiebre de origen desconocido.⁶ La enfermedad vascular cerebral obstructiva (el panarteritis cerebral) en las infecciones de serovariedad pomona se ha descrito y se ha afectado la arteria carótida principalmente (el síndrome de Moyamoya).³

Los fenómenos hemorrágicos son relativamente comunes en el síndrome de Weil, y pueden ocurrir en la piel, mucosas, o los órganos internos.³

Un 5-10% de los casos con leptospirosis induce a daño a órgano múltiple con características de lesiones a riñón, hígado y pulmón.⁶ El diagnóstico clínico de leptospirosis se debe basar en la sospecha epidemiológica y las manifestaciones clínicas sugestivas de la enfermedad. Un caso es considerado como confirmado cuando el organismo es aislado de cualquier espécimen clínico o cuando los síntomas clínicos sugestivos son asociados con seroconversión, con un aumento cuádruple en los títulos iniciales en el suero de la aglutinación microscópica, o cuando los anticuerpos del IgM

específicos son descubiertos por medio de estudios de ELISA.³ La respuesta de anticuerpos no alcanza los niveles perceptibles hasta la segunda semana de enfermedad.⁶ La aglutinación microscópica en suero y la ELISA son las técnicas de diagnóstico ampliamente usadas en la práctica clínica, aunque hay otros métodos disponibles.² El diagnóstico definitivo se obtiene por el aislamiento del organismo en cultivos o por un resultado positivo en la prueba de aglutinación microscópica (MAT). El examen directo de sangre u orina por medio del campo oscuro microscópico es insensible y con una alta tasa de falsos positivos. Además en suero los niveles altos de creatinforfoquinasa (cpk) indican lesión por inflamación del músculo esquelético, visto en la mayoría de los pacientes.³ En la fase septicémica, se encuentran eritrocitos, leucocitos, cilindros granulares en la orina de la mayoría de los pacientes. Hemoglobinuria y cilindros hialinos también aparecen. Hay frecuentemente, proteinuria y mioglobinuria. Los niveles de urea en sangre y creatinina suben rápidamente, con los aumentos correspondientes en el potasio de sangre, ácido úrico, y niveles de fosfato. La función glomerular y la integridad anatómica son principalmente conservados. La velocidad de eritrosedimentación invariablemente

se eleva. El conteo del eritrocito y la hemoglobina están normalmente inalteradas en los casos leves, a menos que se desarrolle sangrando. Hay normalmente leucocitos si s granulocítica polimorfonuclear (11000 a 20000 / L que a veces puede alcanzar a 40000). La trombocitopenia llega a niveles de 80000 a 150000/ L es común, en los casos severos puede descender a niveles más bajos (5000 o menos).³ Las Leptospiras puede aislarse del LCR dentro de los primeros 10 días.¹ Las aminotransferasas puede elevarse ligeramente, a 200 U/L; también pueden elevarse la bilirrubina sérica y la fosfatasa alcalina. Cuando el SNC es involucrado, los leucocitos polimorfonucleares predominan inicialmente y después se reemplazan por el monocitos, la proteinorraquia puede ser normal o elevada, mientras los niveles de glucosa permanecen normales; la presión del LCR es normal. La radiografía de pulmón, puede evidenciar hemorragia alveolar. La mayoría de los cambios radiográficos ocurren en la periferia lóbulos inferiores.¹ En el electrocardiograma (ECG) las anomalías son comunes durante la fase leptospirémica de síndrome de Weil; en los casos severos, la insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico pueden ocurrir.⁶ El tratamiento debe llevarse a cabo con penicilina o

con tetraciclinas, preferentemente la doxiciclina. En las formas más severas, deben admitirse los pacientes en la UCI para vigilancia hemodinámica, respiratoria, y renal.¹⁻¹⁰

La profilaxis debe decidirse en forma individual. Para los individuos con alto riesgo de infección por *L. interrogans* que se expusieron a áreas endémicas durante un tiempo corto, la dosis profiláctica con 200mg doxiciclina, ha demostrado ser eficaz.¹⁻¹⁰⁻¹¹ La mayoría de los pacientes con leptospirosis se recupera. Las proporciones de mortalidad más altas están en pacientes mayores y en aquellos con el Síndrome de Weil, la tasa de mortalidad es superior al 25%, sin embargo, con los avances en la terapia de soporte intensivo la mortalidad se ha disminuido de un 5 a un 10%.²⁻⁷ Las mujeres embarazadas también enfrentan una proporción alta de mortalidad fetal, tiene una incidencia superior que lo normal de aborto espontáneo si la infección es adquirida en primeros meses del embarazo.¹

RESUMEN

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica producida por la espiroqueta *L. interrogans*, y es típicamente transmitida vía contacto

con la orina de animales infectados o con aguas contaminadas y penetra por piel y membranas mucosas incluso en piel intactas. Los síndromes clínicos incluyen infección subclínica, enfermedad febril anictérica con o sin meningitis, y una enfermedad severa y potencialmente fatal conocida como Síndrome de Weil que se presenta con hemorragia, compromiso renal y hepático e ictericia. En este reporte se presenta el caso clínico de un paciente que desarrolló este síndrome. Este artículo describe las características de esta enfermedad la cual es común en Costa Rica.

BIBLIOGRAFIA

1. Lomas A, Diament D, Torres J. Leptospirosis in Latin America. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2000;14,1
2. Green Judith. *www.Emedicine*. Leptospirosis. Aug. 14,2001.
3. Wesley Farr. State of the art clinical article: Leptospirosis. *Clinical Infectious Disease* 1995;21:1-8
4. Ko A, Galvao M, Ribeiro C. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *The Lancet*, Sep 4, 1999; 354, 9181: 820-825.
5. Bowsher B, Callahan C, Person D. Unilateral Leptospiral Pneumonia and Cold Agglutinin Disease. *Chest* Sep 1999; 116,3:30-32.
6. Ribeiro C, Bethlem .E. Pulmonary complications of leptospirosis. *Clinics in Chest Medicine* June 2002;23,2.
7. Wei C, Szu M, Jeng M. Leptospira Outer Membrane Protein Activates NF-kappaB and Downstream Genes Expressed in Medullary Thick Ascending Limb Cells. *Journal of the American Society of Nephrology* Nov 2000; 11,11.
8. Jones S, Kim T, Fulminant Leptospirosis in patient with human immunodeficiency virus infection: case report and review of the literature. *Clinical infectious disease* Set 2001;33:31-3.
9. Haake D, Dundoo M. Leptospirosis, water sports and chemoprophylaxis. *Clinical Infectious Disease* May 2002; 34: 40-43.
10. Trevejo R, Rigau J. Epidemic Leptospirosis Associated with Pulmonary Hemorrhage- Nicaragua 1995. *The Journal of Infectious Disease* Nov 1998;178:1457-1463.
11. Stephanie Starr, Derek W. Index of suspicion. Case 1. Diagnosis: leptospirosis. *Pediatrics in Review* November 1998; 19,11: 385-387
12. Jones S, Kirn T. Fulminat Leptospirosis in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection: case report and review of the literature. *Clinical Infectious Disease* 2001; 33: e31-3
13. Haake D, Dundoo M, Cader R. Leptospirosis, Water Sport and Chemoprophylaxis. *Clinical Infectious Disease* May 2002; 34: e40-3