

NOTA CLÍNICA



Gac Med Bilbao. 2017;114(3):114-117

Leptospirosis con daño renal irreversible, reporte de caso y revisión de la literatura

Juan Carlos H Hernández-Rivera^a, José Ramón Paniagua-Sierra^b, Laura Serrano-Alejandri^c, María Juana Pérez-López^d, Mariana Salazar-Mendoza^e

(a) Servicio de Nefrología HGZ 8, IMSS, Ciudad de México. México

(b) Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas HE CMN Siglo XXI, Ciudad de México. México

(c) Servicio de Medicina Interna HGZ 8, IMSS, Ciudad de México. México

(d) Servicio de Nefrología HE CMN La Raza, Ciudad de México. México

(e) Servicio de Urgencias, Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE. Ciudad de México. México

Recibido el 17 de agosto de 2017; aceptado el 30 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Leptospirosis.
Enfermedad renal por leptospira.
Enfermedad de Weil.

Resumen:

Introducción. La leptospirosis es una zoonosis que afecta a humanos y a ciertos animales como perros, ratas, vacas, cerdos, entre otras especies. Está presente principalmente en zonas tropicales, en México es común la afección en estados como Chiapas, Yucatán, Oaxaca. Su incidencia abarca 4-10 casos por 100 000 habitantes en zonas endémicas; se adquiere la infección por piel y mucosas, relacionándose principalmente con la ocupación laboral; su periodo de incubación es de 7-14 días, con un cuadro amplio de manifestaciones, desde subclínico (asintomática) hasta su forma severa: la enfermedad de Weil. El tratamiento va dirigido a estabilización de las manifestaciones y antibiótico a base de penicilina, doxiciclina, eritromicina o ceftriaxona.

Caso clínico. Paciente femenina de 47 años, la cual inicia su padecimiento con accesos de tos en enero de 2014, disneizante, cianotizante, posteriormente disfonía, con fiebre de predominio nocturno sin mejoría posterior a tratamiento médico con moxifloxacino, en todo momento los cultivos resultaron negativos. Por elevación de creatinina (Cr) es enviada al servicio de Nefrología por sospecha de GMN rápidamente progresiva se aplican pulsos con esteroide por 3 días aunque la función renal no mejoró; remite cuadro respiratorio con la administración de ceftriaxona y levofloxacino. Por persistencia de los azoados elevados se decide iniciar hemodiálisis, se toma biopsia renal con reporte de: glomerulonefritis proliferativa endocapilar segmentaria con lesiones esclerosantes de tipo cicatriz avanzada con fibrosis intersticial grado III. Se sospecha de leptospirosis por antecedente de contacto con amíales (perro); se diagnostica con anticuerpos para *Leptospira interrogans*, así como campo oscuro positivo. Inicio tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 3 meses.

Discusiones y conclusiones. La leptospirosis es una enfermedad que no se sospecha como diagnóstico inicial pero debe ser incluida en el proceso de diagnóstico diferencial. El presente caso ilustra cómo el diagnóstico tardío puede conducir a daño renal permanente en el que la presencia del agente se asoció a atrofia tubular y reacción fibrótica intersticial severa.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Leptospirosis with irreversible renal damage, case report and review of the literature

Abstract:

Introduction. Leptospirosis is a zoonosis that affects humans and certain animals such as dogs, rats, cows, and pigs, among other species. It is present mainly in tropical areas; in Mexico it is common the affection in states like Chiapas, Yucatán, Oaxaca. Its incidence covers 4-10 cases per 100,000 inhabitants in endemic areas; Infection is acquired by skin and mucous membranes, mainly related to occupational occupation; Its incubation period is 7-14 days, with a wide range of manifestations, from subclinical (Asymptomatic) to severe form: Weil's disease. The treatment is aimed at stabilizing the manifestations and antibiotic based on penicillin, doxycycline, erythromycin or ceftriaxone.

Case Report. A 47-year-old female patient, who began her illness with coughing in January 2014, disinhibiting, cyanotizing, and subsequently dysphonia, with nocturnal predominance fever without improvement after medical treatment with moxifloxacin, at all times the cultures Were negative. By elevation of creatinine (Cr) is sent to the service of Nephrology for suspicion of GMN rapidly progressive pulses are applied with steroid for 3 days although renal function does not improve; Remotes respiratory tract with administration of ceftriaxone and levofloxacin. Due to the persistence of elevated thrombocytes, it is decided to initiate Hemodialysis. A renal biopsy is performed with a report of: Segmental endocapillary proliferative glomerulonephritis with advanced scar-type sclerosing lesions with grade III interstitial fibrosis. Leptospirosis is suspected by a history of contact with animals (Dog); is diagnosed with antibodies to *Leptospira interrogans*, as well as positive dark field. Home treatment with doxycycline 100 mg every 12 hours for 3 months.

Discussion and conclusions. Leptospirosis is a disease that is not suspected as an initial diagnosis but should be included in the differential diagnosis process, the present case illustrates how late diagnosis can lead to permanent kidney damage in which the presence of the agent was associated Tubular atrophy and severe interstitial fibrotic reaction.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Leptospirosis.
Leptospira kidney disease.
Weil's disease.

Introducción

La leptospirosis es una zoonosis que afecta a humanos y a ciertos animales como perros, ratas, vacas, cerdos, entre otras especies, causada por espiroquetas 1-2. Con una incidencia de 1/ 10 000 en zonas tropicales principalmente y 1/ 100 000 en zonas templadas; en el mundo los países más afectados son Nicaragua, El Salvador, Brasil, India, ente otros, en México es común la afección en estados como Chiapas, Yucatán, Oaxaca²⁻⁵. Se presenta la infección predominantemente por la ocupación, siendo la piel la principal vía de acceso, así como mucosas, la leptospirosis humana resulta del contacto con agua, suelo o alimentos contaminados con la orina de ratas, perros y otros animales leptospirúricos^{3, 5-6}. El nombre fue propuesto por Noguchi en 1918; en los últimos años el panorama mundial en general implica una afección cercana al millón de personas, con 59 mil muertes por

esta infección en todo el mundo⁴. En México la primer notificación fue en 1919 por Noguchi y Klinger en Mérida, Yucatán y se aisló *Leptospira icteroides*⁵.

Agente etiológico de la leptospirosis pertenece al orden Spirochaetales, familia Leptospiraceae y género *Leptospira*, se divide en más de 210 serovares y 23 serogrupos, tiene una forma espiral (espiroquetas), capaz de producir hemolisinas, hemaglutininas y enzimas que le confieren mayor patogenicidad. Sus medidas van de 6-20 µm de largo y 0.1-0.2 µm de ancho, flexible, helicoidal, con extremidades en forma de gancho, móvil, aeróbica estricta, sobrevive largo tiempo en el agua o ambiente húmedo, templado, con pH neutro o ligeramente alcalino⁵. Su periodo de incubación es de 7-14 días, con un cuadro amplio de manifestaciones, desde subclínico (asintomática) hasta su forma severa: la enfermedad de Weil (fiebre, ictericia, sangrado, disfunción

renal, pulmonar y colapso cardiovascular)⁵⁻⁸. Dentro de las manifestaciones renales pueden estar la falla renal aguda y en el estudio histopatológico mostrar una necrosis tubular aguda con nefritis intersticial linfo-plasmocitaria, además de congestión vascular, la tinción de plata de Warthin-Starry puede identificar formaciones espirales adosadas al epitelio tubular en forma de coma (características de leptospira)⁸. Del mismo modo el sistema involucrado a nivel renal son los receptores Toll con disfunción tubular, inflamación con activación del factor kappa B y la activación de las proteína-quinasas y la diferenciación de citosinas relevantes para la inflamación tubular⁹. Otra forma propuesta en la patogenia es evadiendo el sistema del complemento del huésped, mediante 3 mecanismos: 1) reclutamiento de los organismos reguladores del complemento, 2) adquisición de proteasas del huésped que activan las proteínas del complemento en la superficie bacteriana y 3) secreción de proteasas que inactivan las proteínas del complemento alrededor de la leptospira; esto es fundamental para extremar nuevos tratamientos y enfoques profilácticos en la leptospirosis¹⁰⁻¹¹.

Afecta múltiples órganos y el tiempo entre la exposición a una fuente de contaminación y el comienzo de los síntomas puede ser de 2 días y hasta 4 semanas; suele ser una presentación abrupta, las manifestaciones clínicas son muy variables caracterizadas por fiebre alta, cefalea, dolor muscular y vómito, además de verse asociado a ictericia, conjuntivitis, dolor abdominal, diarrea o rash. Si la enfermedad no es tratada puede desarrollar daño hepático, renal, meningitis y dificultad respiratoria y en algunas ocasiones puede evolucionar a la muerte^{7,12}. El fracaso renal agudo es una complicación esperada ante la infección por leptospira, y aunque aún no es clara la fisiopatología, puede requerir terapia de sustitución renal como la diálisis, pero recientemente se han propuesto otras como la plasmáferesis y la hemofiltración; la recuperación renal se logra en un alto porcentaje de pacientes 13 posterior a el tratamiento antimicrobiano con una mejoría clínica.

Las personas afectadas pueden ser los ganaderos, criadores de cerdos, granjeros, veterinarios, cuidadores de mascotas, personas involucradas en la preparación de alimentos, trabajadores de alcantarillas, agricultores, o incluso personas con heridas en piel en aguas contaminadas en actividades recreativas como la natación, canotaje, pesca, cazadores^{7,12}. Esto debido a la colonización renal de la leptospira que por su orina se vuelve en el transmisor directo sobre todo de aquellos animales portadores (ratas, gatos, perros, etc.).

Hay un comportamiento crónico con afección en hígado, riñón, pulmón complicándose con enfermedad renal, falla hemodinámica, hemorragias. El diagnóstico se puede realizar por prueba de aglutinación microscópica (MAT, por sus siglas en inglés) siendo el más laborioso y costoso; otro método es el de reacción en cadena de polimerasa, así como la identificación en campo oscuro¹⁴. Se han intentado medidas de vigilancia en población susceptible o en grupos de riesgo, con la identificación temprana de brotes, la vacunación es otra

estrategia de prevención, como en Francia o China para uso humano¹⁴. El tratamiento específico va dirigido a estabilización de las manifestaciones y antibiótico, el cual ante casos severos la primera elección es la penicilina endovenosa, en otros casos debe usarse amoxicilina, ampicilina, doxiciclina o eritromicina; considerar la reacción de Jarisch-Herxheimer después del tratamiento con penicilina, existe una limitada experiencia clínica con muchos de los nuevos antibióticos^{1,7}.

Caso clínico

Mujer de 47 años de edad, la cual inicia su padecimiento con accesos de tos en enero de 2014, disneizante, cianotizante, posteriormente disfonía, con fiebre de predominio nocturno cuantificada hasta en 39 grados, disestesias en manos y calambres en piernas, posterior manejo antimicrobiano con moxifloxacino sin mejoría, estando en vigilancia y múltiples cultivos. En consulta al mes de control se observa en estudios solicitados de rutina elevación de azoados con Cr a 5 mg/dl, pero asintomática, por lo que es enviada al servicio de Nefrología en sospecha de glomerulonefritis rápidamente progresiva se pulsa con esteroide por 3 días (metilprednisolona 1 gr IV), continúa además con administración de ceftriaxona y levofloxacino por síntomas respiratorios en sospecha de neumonía y estudio radiográfico de tórax con múltiples imágenes nodulares áreas de vidrio despulido localizados en ambos lóbulos superiores, inferior izquierdo y lóbulo medio; la función renal sin mejoría con mayor elevación de azoados se decide iniciar hemodiálisis (HD), se toma biopsia renal con reporte de: glomerulonefritis proliferativa endocapilar segmentaria con lesiones esclerosantes de tipo cicatriz avanzada con fibrosis intersticial grado III, sin poder diferenciar entre lesión por complejos inmunes contra paucimmune. Por antecedente epidemiológico de contacto con animales (perro) se diagnostica leptospirosis con anticuerpos para *Leptospira interrogans*, así como campo oscuro positivo, por lo que se da tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 3 meses. Su hija de 19 años en dicho año también con la infección en muestra de orina, se da manejo igualmente con doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 3 meses sin repercusiones en su salud.

Discusión

La respuesta inmune frente a la presencia de la bacteria es de tipo humoral; esto predispone la formación de complejos inmunes en la segunda fase de infección de la bacteria, llevando a la respuesta de inflamación. Es de llamar la atención que uno de los sitios de predilección de alojamiento es la vía urinaria y principalmente el túbulo renal. Existe evidencia de una reacción cruzada de anticuerpos contra el tejido ocular, antiplaquetario, anticardiolipina, así como una respuesta celular en la paciente se encuentra suprimida con disminución de linfocitos CD4+, El caso de la paciente lamentablemente quedó con daño renal crónico, sobre todo por la incrustación de la bacteria en los túbulos renales, desencadenando atrofia tubular y reacción de fibrosis intersticial severa. Algo que puede cambiar la historia fatal de infec-

ción por leptospira es principalmente pensar en ella, para poder ofrecer un tratamiento adecuado con repercusiones mínimas en la salud; Actualmente la paciente continúa en terapia de sustitución renal con hemodiálisis, mostrándonos la severidad de un tratamiento tardío. Taylor et al¹⁵ en 2015 realizó un estudio donde analizó múltiples reportes de pacientes con infección por leptospirosis, los cuales no recibieron tratamiento o el tratamiento fue muy tardío y dentro de las complicaciones principalmente observadas fueron: mortalidad en la serie de 41 trabajos fue de 2.2% (rango de 0.01 a 39.7%); si tenían además de fiebre, ictericia, la mortalidad aumentaba a 19.1%, fiebre asociada a daño renal, muertes en 12.1% (rango de 0.01 a 25%); en población mayor de 60 años hasta 60% de ellos fallecieron, por lo que insiste en las estrategias de sospecha y tratamiento empírico, para posteriormente ya con la confirmación el tratamiento dirigido para mejorar la sobrevida asociada a esta infección.

Bibliografía

- 1 Leptospirosis humana: guía para el diagnóstico, vigilancia y control / Organización Mundial de la Salud; traducción del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. - Rio de Janeiro: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa -VP/OPS/OMS, 2008.
- 2 Laguna V. et al. Leptospirosis. Oficina General de Epidemiología. Instituto Nacional de Salud. Perú. 2000: pág. 1-56.
- 3 Carrada-Bravo T. Leptospirosis humana. Historia natural, diagnóstico y tratamiento. Rev Mex Patol Clin. 2005; 52: 246-256.
- 4 Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2015; 9 (9): 1-19.
- 5 García - González R, Reyes-Torres A, Basilio-Hernández D, Ramírez-Pérez M, Rivas-Sánchez B. Leptospirosis; un problema de salud pública. Rev Latinoamer Patol Clin. 2013; 60: 57-70.
- 6 Abdalla M, Crump L, Hartskeerl R, Zinsstag J, Hattendorf J. Environmental and Behavioural Determinants of Leptospirosis Transmission: A Systematic Review. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2015; 9 (9): pág. 1-15.
- 7 Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis. Secretaría de Salud. México. 2012: pág. 1-52
- 8 Abuauad MC, Osorio G, Rojas JL, Pino L. Leptospirosis: Presentación de una infección fulminante y revisión de la literatura. Rev Chilena Infectol. 2005; 22: 93-97.
- 9 Yang C-W. Leptospirosis renal disease: Understanding the initiation by Toll-like receptors. Kidney Int. 2007; 72: 918-925.
- 10 Fraga T, Barbosa AS, Isaac L. Leptospirosis: Aspects of Innate Immunity, Immunopathogenesis and Immune Evasion From the Complement System. Scand J Immunol. 2011; 73: 408-419.
- 11 Fraga T, Isaac L, Barbosa AS. Complement evasion by pathogenic leptospira. Front Immunol. 2016; 7: 623.
- 12 Lehmann JS, Matthias MA, Vinetz JM, Fouts DE. Leptospiral pathogenomics. Pathogens. 2014; 3: 280-308.
- 13 Cerqueira TB, Athanazio DA, Spichler AS, Seguro AC. Renal Involvement in leptospirosis - new insights into pathophysiology and treatment. Braz J Infect Dis. 2008; 12: 248-252.
- 14 Guerra MA. Leptospirosis: public health perspectives. Biologicals. 2013; 41: 295-297.
- 15 Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A systematic review of the mortality from untreated leptospirosis. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9 (6): 1-19.