

Enfermedades Causadas Por Espiroquetas

LEPTOSPIROSIS

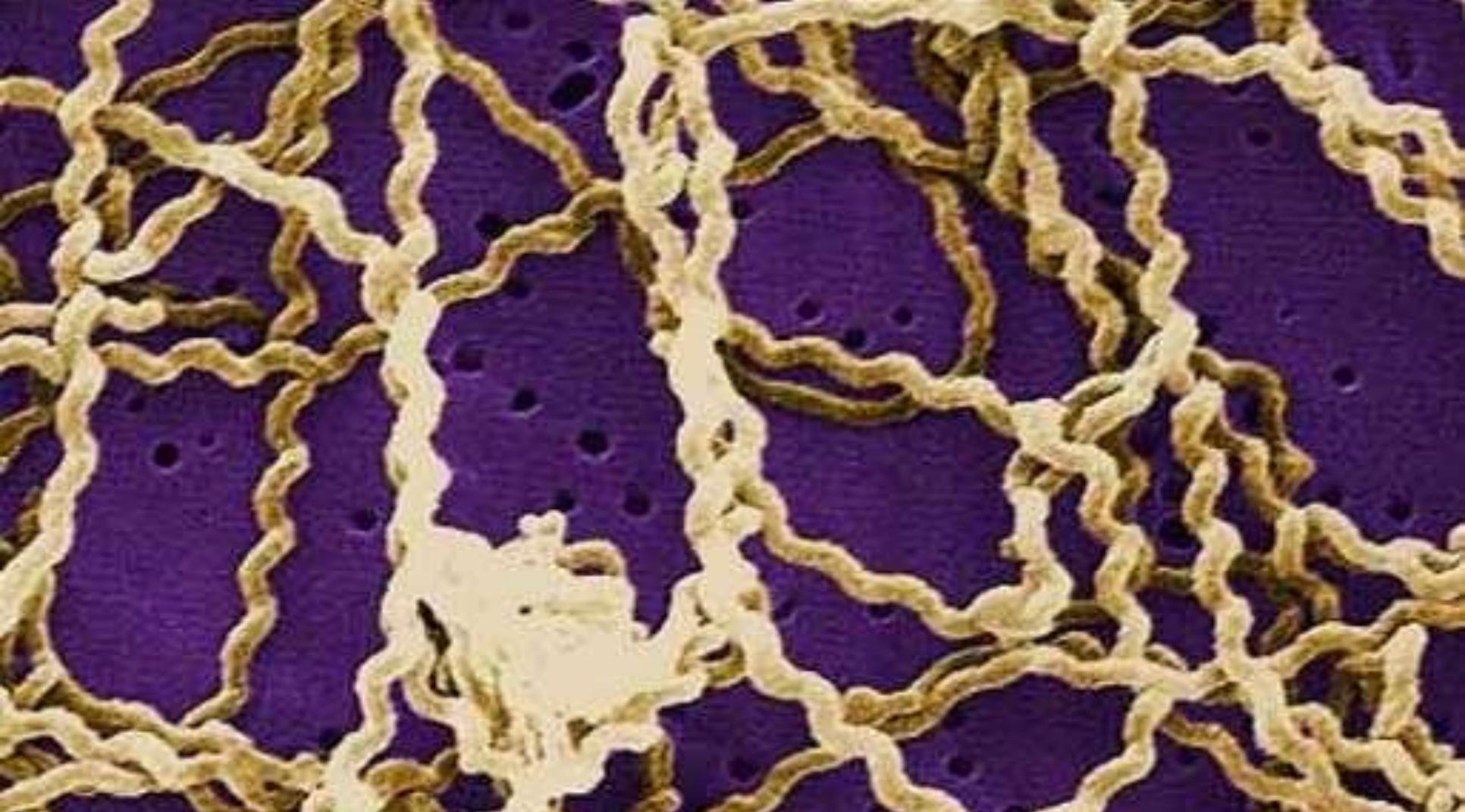
BORRELIOSIS DE LYME



Pamela Marín Peralta
César Augusto Mejía Vélez

Enfermedades Causadas Por Espiroquetas

- Sífilis (*Treponema pallidum, pallidum*).
- Treponematosis endémicas:
 - Pián ó frambesía (*Treponema pallidum, pertenue*).
 - Sífilis endémica (*Treponema pallidum, endemicum*).
 - Pinta (*Treponema carateum*).
- Leptospirosis (*Leptospira*).
- Fiebre recurrente:
 - Fiebre recurrente transmitida por garrapatas, TBRF (*Borrelia hermsii, Borrelia turicatae*).
 - Fiebre recurrente transmitida por piojos, LBRF (*Borrelia recurrentis*).
- Borresiosis de Lyme (*Borrelia burgdorferisensu lato*).

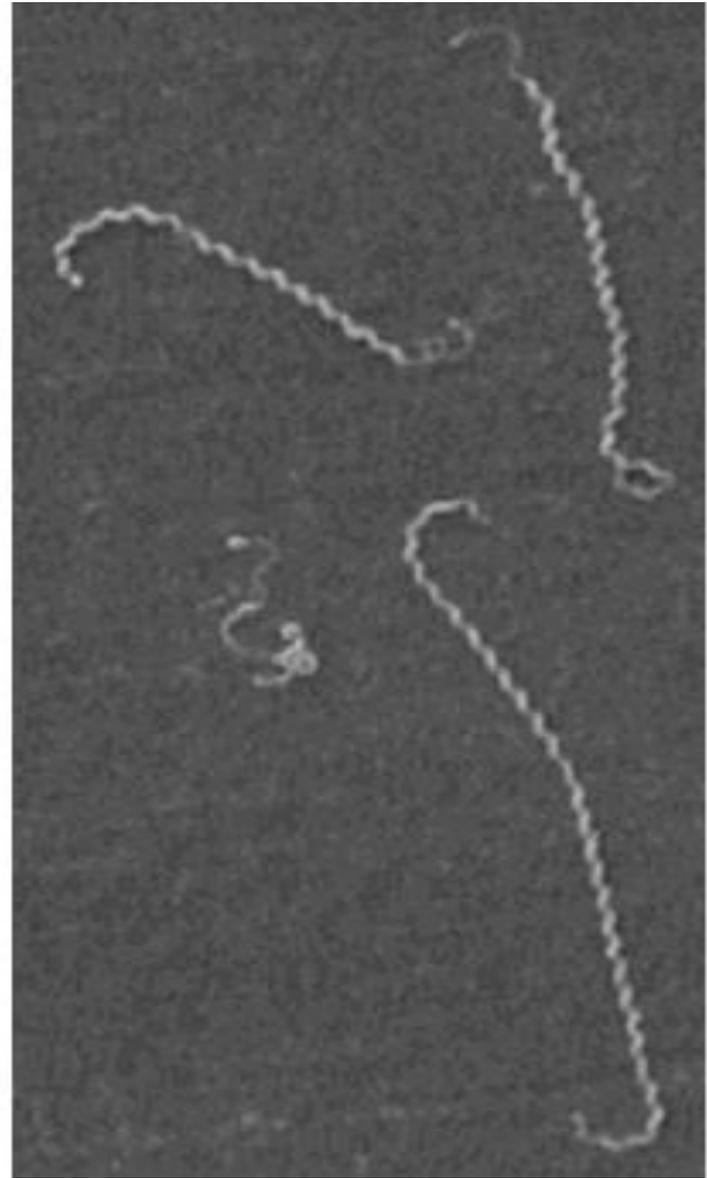


LEPTOSPIROSIS



Zoonosis de importancia global causada por espiroquetas del género *Leptospira*.

Adolf Weil (1885) describió la enfermedad: proceso agudo caracterizado por esplenomegalia, ictericia y nefritis; hoy se denomina enfermedad de Weil a la leptospirosis severa.

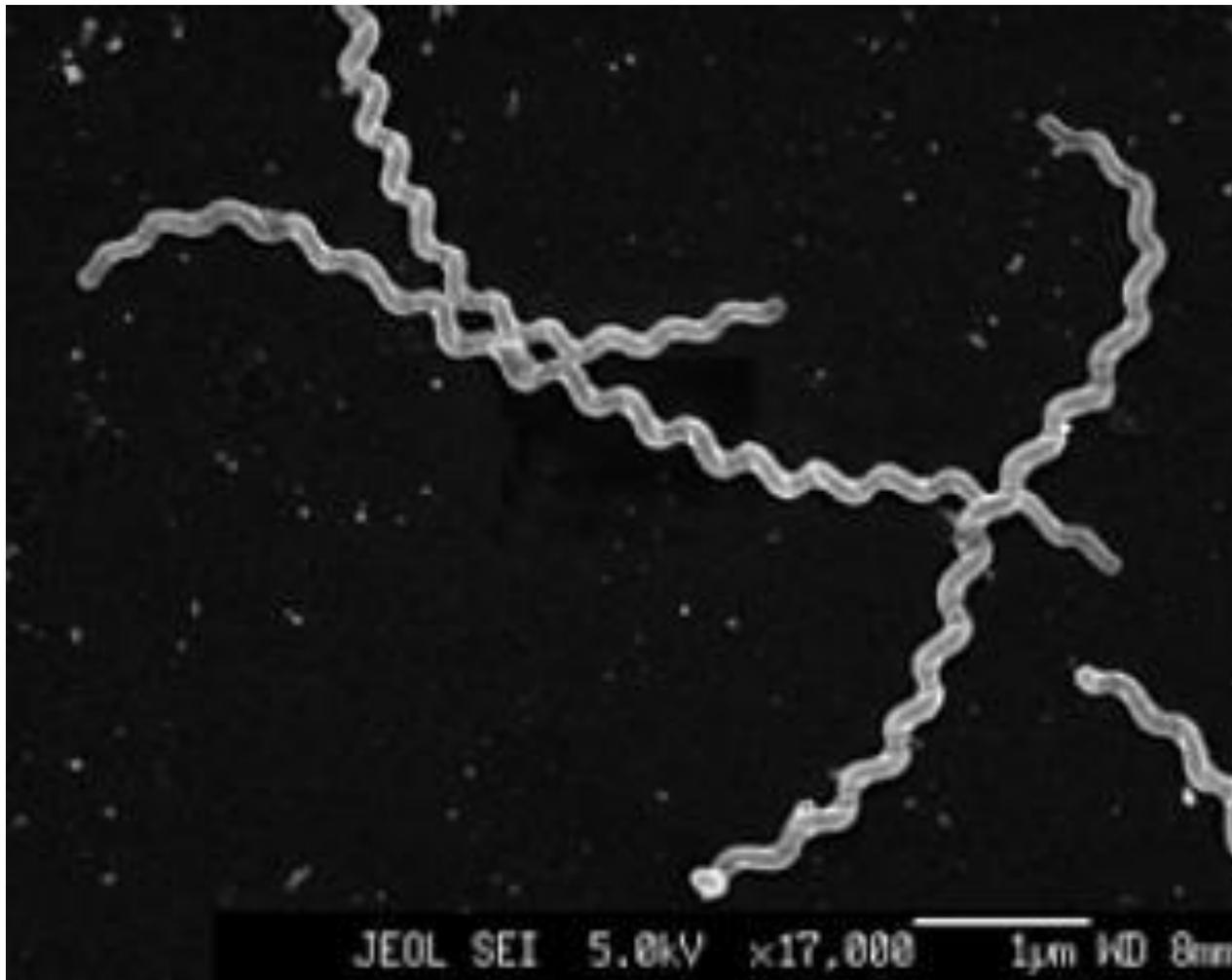


Agente Etiológico



Existen 20 especies: 9 patógenas, 5 de patogenicidad intermedia y 6 no patogénicas.; entre las dos primeras hay más de 250 serotipos que causan enfermedad en hombres y animales.

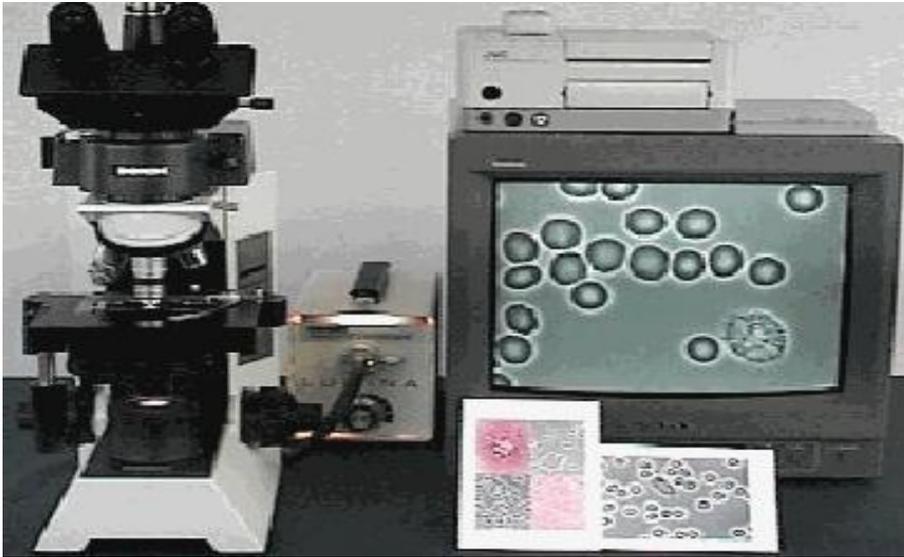
- Especies patógenas: *L. weilli*, *L. borgpetersenii*, *L. alexanderi*, *L. santarosai*, *L. noguchii*, *L. kirschneri*, *L. interrogans*, *L. alstonii*, *L. kmetyi*.
- Especies de patogenicidad intermedia: *L. licerasiae*, *L. wolfii*, *L. faineii*, *L. inadai*, *L. broomii*.
- Especies no patogénicas: *L. terpstrae*, *L. biflexa*, *L. wolbachii*, *L. vanthielii*, *L. yanagawae*, *L. meyeri*.



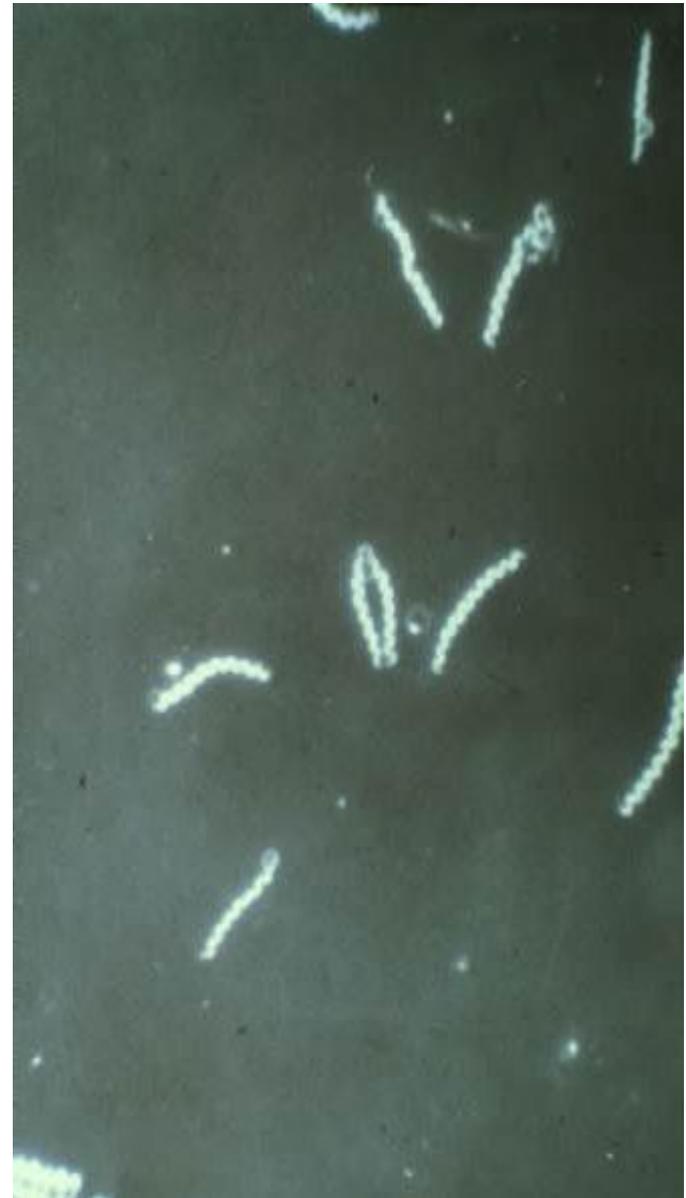
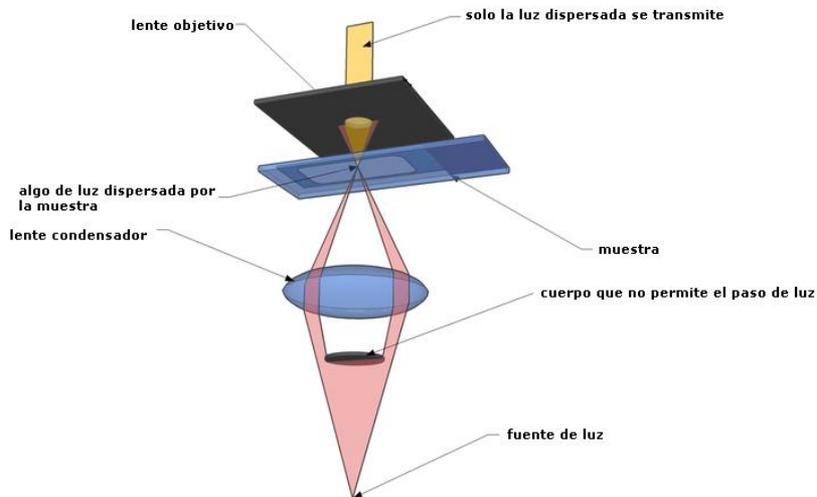
Microfotografía electrónica de *L. interrogans*.
La muestra se obtuvo de un paciente con enfermedad de Weil, en El Salvador. Fotografía por Cornell University.

Son espiraladas y muy móviles; para visualizarlas se necesita microscopia de campo oscuro y en tejidos se debe usar tinción de plata, inmunohistoquímica ó inmunofluorescencia.

Son difíciles de aislar. Aparentemente no usan glucosa para su metabolismo sino ácidos grasos de cadena larga.



Dibujo que ilustra el paso de luz en un microscopio de campo oscuro.



Epidemiología

Las fuentes de transmisión son ratas (no desarrollan la enfermedad), perros (desarrollan una enfermedad similar a la humana), ganado y cerdos (en estos dos últimos, fracaso reproductivo). Tradicionalmente se han descrito asociaciones entre serotipos y animales, así:

- *Icterohemorragiae* y *Copenhageni*, en ratas domésticas.
- *Gryppotyphosa*, en zarigüeyas y mapaches.
- *Canicola*, en perros.
- *Hardjo*, en ganado y búfalo.
- *Pomona*, en cerdos.

Según factor de transmisión la enfermedad se denomina epidémica, endémica ó esporádica:

- Leptospirosis epidémica, relacionada con lluvias e inundaciones estacionales.
- Leptospirosis endémica, relacionada con ambientes húmedos, infestación por roedores y poblaciones de perros no controladas.
- Leptospirosis esporádica, relacionada con exposición en determinados escenarios: laboral, pobre higiene en las ciudades, actividades no laborales al aire libre, entrenamiento militar en regiones endémicas.

La infección se facilita cuando personas susceptibles entran en contacto indirecto con orina de animales infectados a través de diferentes superficies (agua, suelo ó ambientes húmedos) ó bien por contacto directo. No puede haber infección vía inhalada; la transmisión por mordedura es poco frecuente.

Decenas de miles de casos anuales en Brasil relacionados con las lluvias; se reporta $\approx 20\%$ de mortalidad entre los pacientes intrahospitalarios en Sao Paulo.

5 % de la población marginal del Salvador se infecta anualmente.

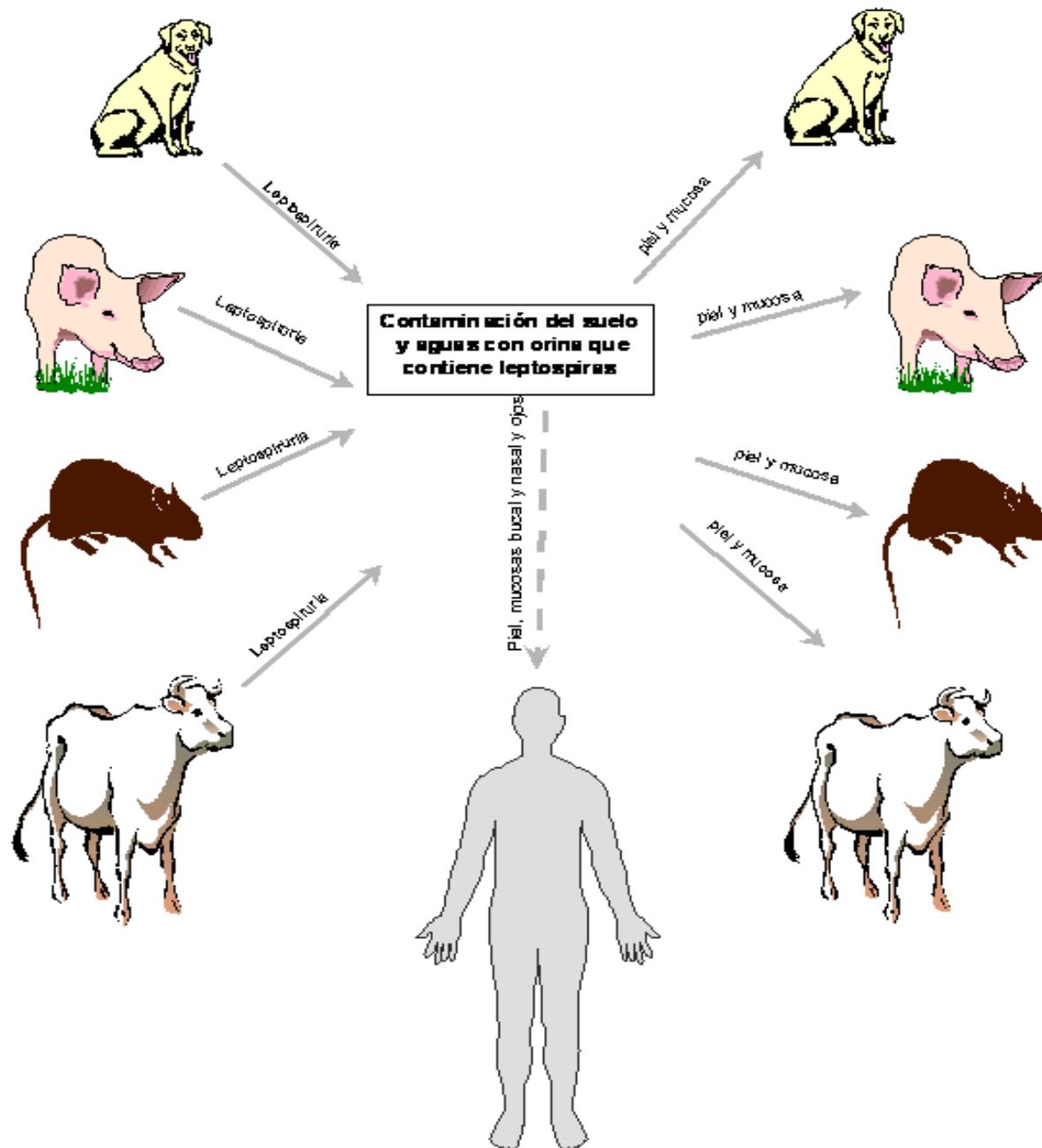
En la amazonía peruana se ha identificado leptospirosis en $\approx 30-50\%$ de los pacientes con fiebre aguda no especificada.

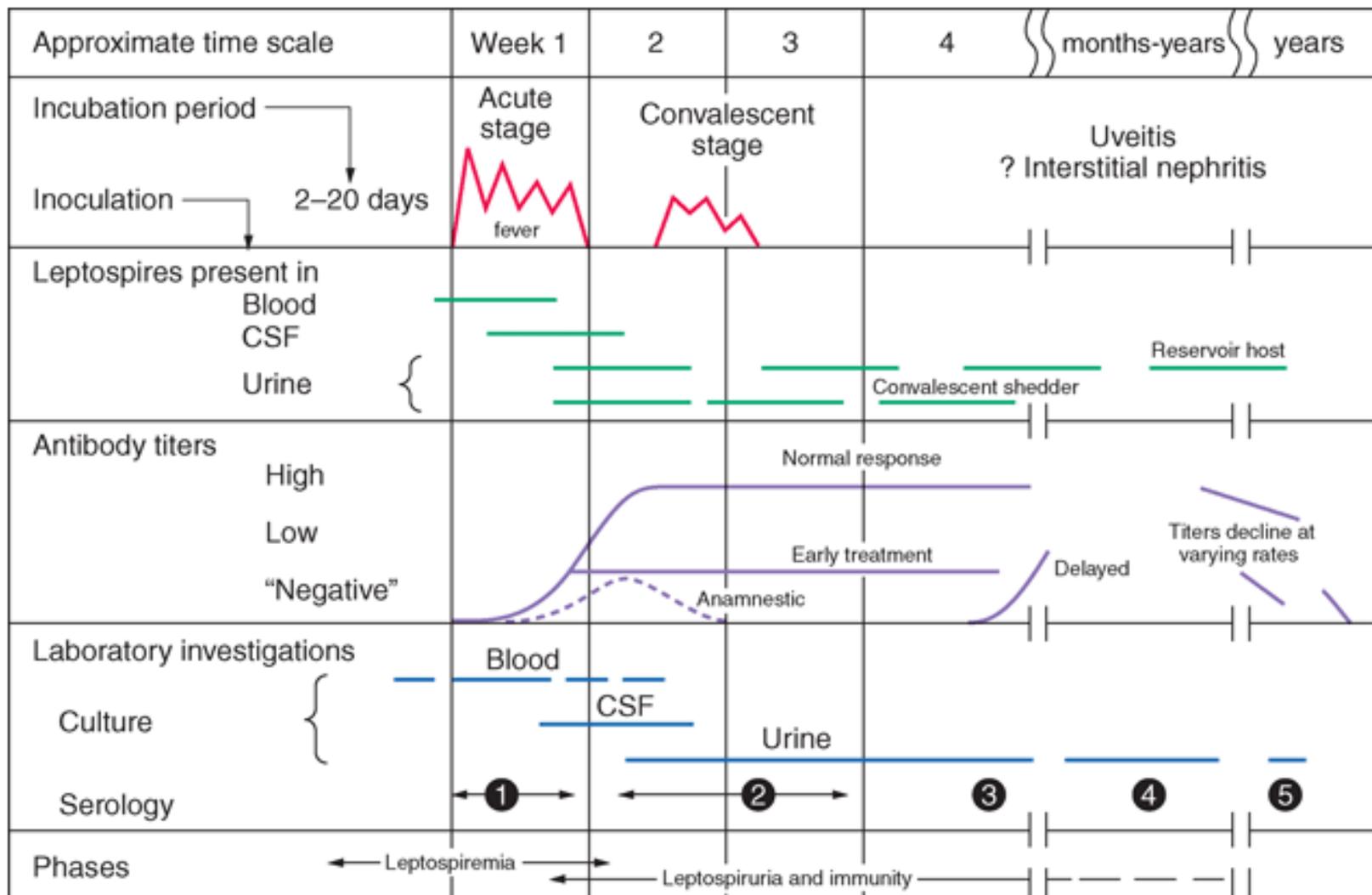
Patogénesis

1. Los humanos se infectan a través de las mucosas (conjuntival, posiblemente oral y tonsilar) ó de la piel (punciones, abrasiones).
2. El microorganismo resiste los mecanismos de defensa, prolifera en sangre ó extracelularmente en algún órgano y luego se disemina vía hematógena a todos los órganos; el periodo de incubación va de 5-14 días.
3. Cuando se desarrollan anticuerpos contra la espiroqueta, esta desaparece de la sangre pero permanece en cerebro, hígado, pulmón, corazón y riñón.
4. El ciclo de vida se completa cuando la leptospira atraviesa el espacio intersticial del riñón, penetra la membrana basal de los túbulos proximales, cruza las células tubuloepiteliales proximales y es finalmente excretada en orina; la colonización renal persistente y crónica puede durar de semanas a años.

Animales infectados

Animales susceptibles





RIÑÓN. Inflamación aguda y crónica se asocia con necrosis tubular y nefritis intersticial; regulación anormal del transporte de fluidos y electrolitos. El daño primario de los túbulos contorneados proximales es la primera manifestaciones de la lesión renal aguda.

HÍGADO: Casos fatales se asocian con disrupción de la cohesión celular, **conexión de canalículos biliares**, infiltrado inflamatorio agudo ocasional, necrosis celular y esteatosis periportales.

PULMÓN: Hemorragia severa caracterizada por ausencia de inflamación, escasos de microorganismos y hemorragia franca; características ultraestructurales: edema, vesículas pinocitóticas aumentadas y cuerpos gigantes y densos en el citoplasma de las células epiteliales. La hemorragia parece tener su causa en una lesión de los capilares septales.

HEMÁTICO: ¿Relación entre CID y leptospirosis? Posible activación patológica de la coagulación en la enfermedad.

CORAZÓN: Hemorragia pericárdica y endocárdica, disrupción en la organización de la fibras y necrosis dispersa de los miocitos en cuadros severos.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL → DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS → ENFERMEDAD SISTÉMICA

Manifestaciones Clínicas

Tres formas clínicas:

- Enfermedad subaguda.
- Enfermedad febril indiferenciada.
- Enfermedad de Weil.

Clásicamente, la enfermedad es bifásica: fiebre aguda en fase inicial de leptospirenemia (3-10 días); en fase inmune la fiebre no responde al tratamiento, pero se pueden aislar leptospiras en orina. La enfermedad de Weil puede ser monofásica y fulminante.

Al examen físico: sufusión conjuntival; eritema faríngeo sin exudado; hipotonía muscular; estertores ó matidez sobre áreas hemorrágicas; rash; ictericia; meningismo; hipo- ó a-reflexia (MMII).

La leptospirosis leve no complicada usualmente resuelve en 7-10 días, sin dejar secuelas, pero el difícil diagnóstico no permite el inicio de tratamiento oportuno. Algunos pacientes refieren la regresión de los síntomas durante la fase inmunitaria (3-10 días después), fenómeno asociado con la disminución de la bacteriemia y la aparición de anticuerpos.

Enfermedad de Weil: Combinación variable de ictericia, daño renal agudo, hipotensión y hemorragia; puede haber meningitis aséptica, uveitis, colecistitis, abdomen agudo y pancreatitis.

La ictericia no cursa daño hepático aunque si hay alteraciones en los laboratorios; el hígado puede estar agrandado y mate. Esplenomegalia es poco frecuente.

El daño renal agudo puede ó no cursar con oliguria, también hay alteraciones hidroelectrolíticas que reflejan el daño tubular proximal; sin oliguria se observa hipocalemia e hipomagnesemia. Hipotensión asociada a necrosis tubular aguda y a oliguria.

La hemorragia pulmonar severa se manifiesta con tos, dolor torácico y hemoptisis.

El compromiso cardíaco, cambios electrocardiográficos inespecíficos .

EL compromiso de músculo esquelético, mialgias severas, principalmente en piernas aunque también en músculos abdominales.

Petequias, ekhymosis, rash macular y maculopapular son manifestaciones cutáneas frecuentes.

Diagnóstico

Sospecha frente a un antecedente de exposición combinado con un cuadro sugestivo.

En contexto, la enfermedad de Weil es sugestiva ante la elevación del BUN y la Cr, con hiperbilirrubinemia y elevación de las aminotransferasas cinco veces por debajo del límite superior. En todas las formas clínicas de leptospirosis el uranálisis puede mostrar sedimentos anormales, como leucocitos, eritrocitos y cilindros. La elevación de la CK no cardíaca puede significar miopatía. El cuadro hemático puede reportar leucocitosis ó leucopenia, anemia hemolítica leve a moderada y trombocitopenia.

La placa de torax es variable: el predominio de infiltrados alveolares se asocia con hemoptisis; infiltrado intersticial difuso corresponde a SDRA; y pequeños infiltrados nodulares y densidades pleurales basales representan hemorragia.

Diagnóstico definitivo exige demostración del microorganismo por cultivo, detección de ácidos nucleicos ó antígenos en fluidos corporales, ó bien visualización por inmunohistoquímica. En la microscopía de campo oscuro puede haber confusión por artificios.

El gold standard es la prueba de aglutinación microscópica (MAT), que emplea una batería de cepas de leptospiras vivas. Títulos de 1:400 – 1:800 son diagnósticos en pacientes con clínica.

Otras pruebas serológicas se basan en ensayos en fase sólida, y están comercialmente disponibles. Estas pruebas usan como antígeno *L. biflexa*, una especie saprofítica. La prueba es poco sensible e inespecífica.

Entre los diagnósticos diferenciales deben considerarse influenza, malaria, enfermedades por rickettsias, fiebre tifoidea, ó infecciones víricas por arbovirus, hantavirus ó virus de la hepatitis.

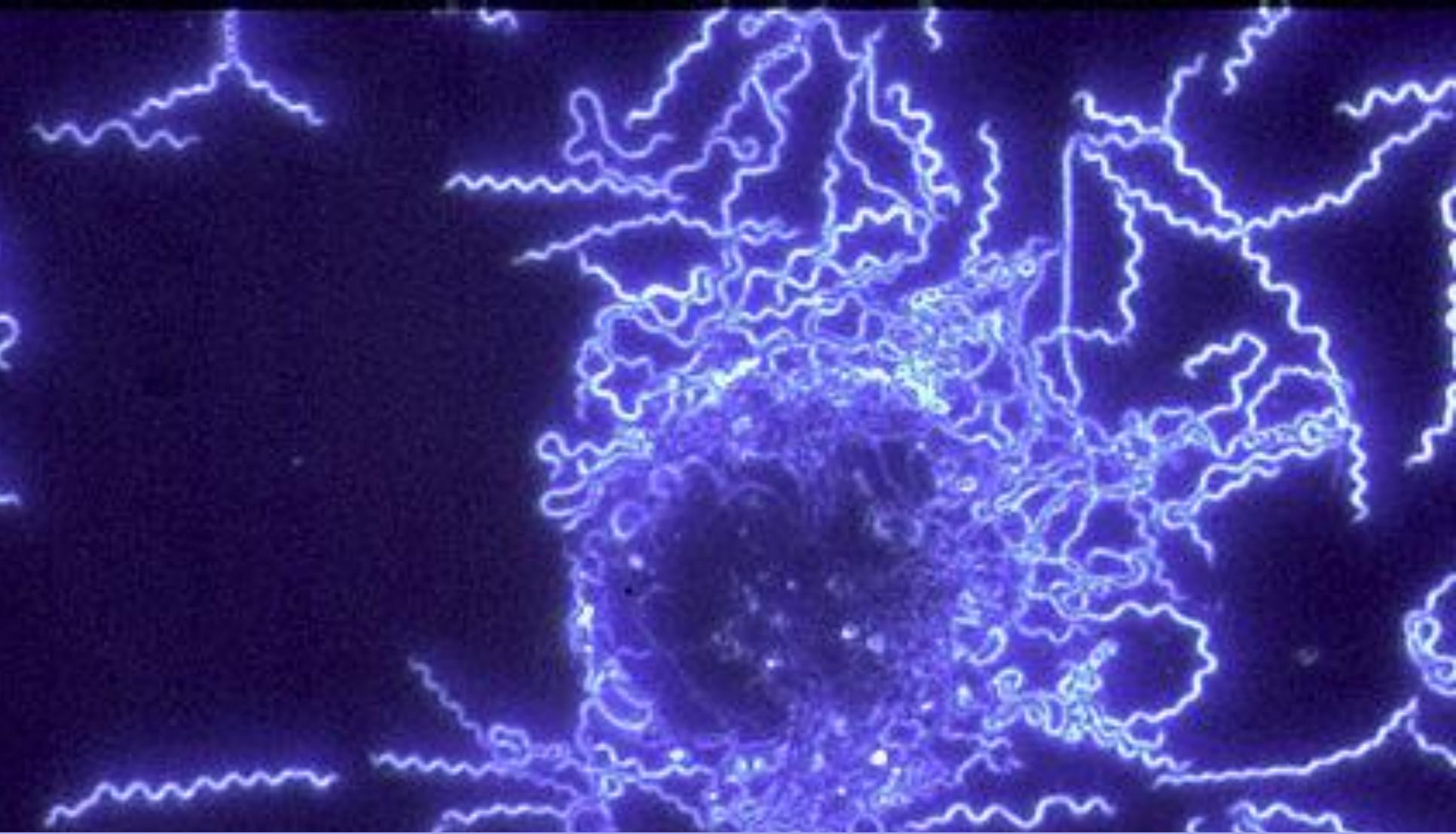
Tratamiento

Table 171-1 Treatment and Chemoprophylaxis of Leptospirosis in Adults^a

Indication	Regimen
Treatment	
Mild leptospirosis	Doxycycline (100 mg PO bid) <i>or</i> Amoxicillin (500 mg PO tid) <i>or</i> Ampicillin (500 mg PO tid)
Moderate/severe leptospirosis	Penicillin (1.5 million units IV or IM q6h) <i>or</i> Ceftriaxone (1 g/d IV) <i>or</i> Cefotaxime (1 g IV q6h)
Chemoprophylaxis^b	
	Doxycycline (200 mg PO once a week) <i>or</i> Azithromycin (250 mg PO once or twice a week)

Pronóstico

Depende de la severidad del compromiso pulmonar y renal; edad avanzada, compromiso renal clínicamente evidente, Cr elevada, oliguria, trombocitopenia, se asocian con pobre pronóstico. Alcoholismo se asocia con enfermedad severa.



BORRELIOSIS DE LYME



AE: *Borrelia burgdorferi*

Transmisión: Garrapata *Ixodes ricinus*

EM – Infección
circunscrita

Lesión cutánea en
expansión

Días
semanas

Infección
diseminada



Lesión cutánea
anular

Meningitis

Neuritis

Carditis

Bloqueo AV

Artromialgia
migratoria





Acrodermatitis crónica atrófica

Encefalopatía

Polineuropatía crónica



Artritis intermitente - crónica

Microorganismo causal



Borrelia burgdoferi : Bacteria microaerofila trofoespecifica.

- Genoma 1.4 Mb
- >100 lipoproteinas
- Depende del hospedador (nutricion)
- No secuencias toxinas reconocidas

B. Burgdoferi

Diseminación amplia

Artritis refractaria

B. Garinii

Neurotropica

Encefalomiелitis

B. Afzelii

Dermatoborreliosis

Acrodermatitis

Epidemiología

13 genoespecies de *B.burgdorferi* → 14 especies garrapatas *I.ricinus* – *I.scapularis*

CDC vigilancia 1982: Incremento de casos
Verano: 20.000 casos nuevos

Ciclo de vida de la Garrapata

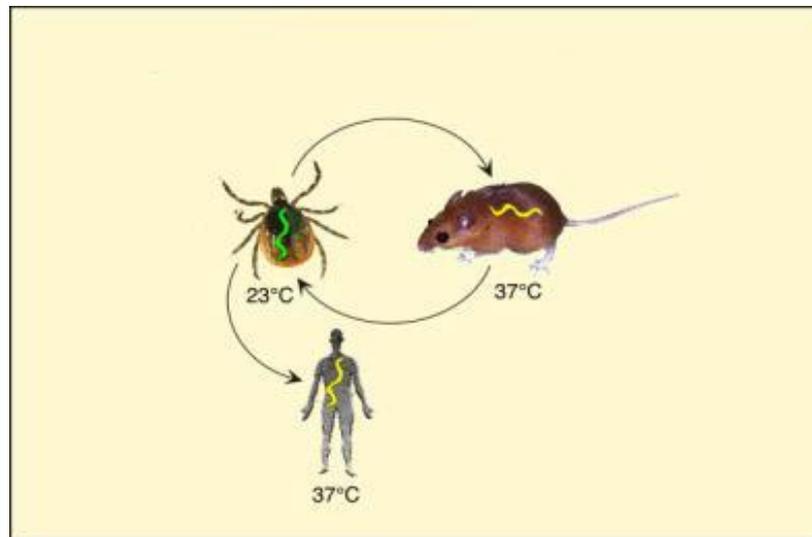


Patogenia e inmunidad

Borrelia burgdoferi debe adaptarse: Garrapata – Hospedador

Espiroqueta (Prot. A) → Intestino garrapata (Osp C) → G.salival

OspC + Proteina glandula salival → Garrapata adherida 24h



Manifestaciones clínicas

Infección incipiente: Fase 1

Incubación: 32 días: EM en punto de picadura

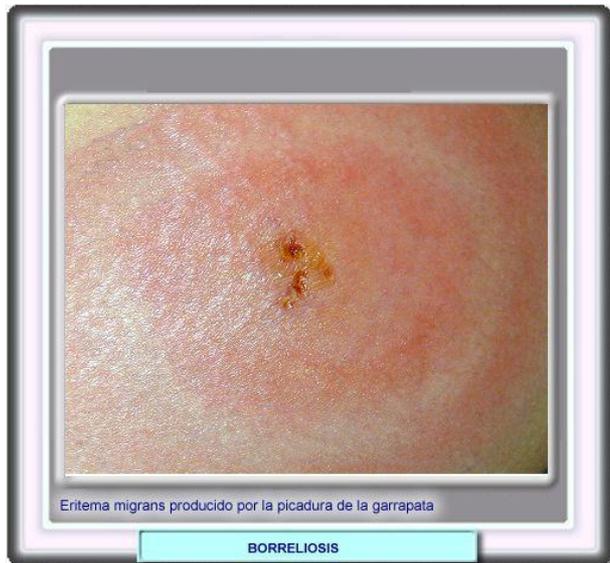
Macula → Pápula → Lesión anular

EM: Muslos, ingle, axila.

MC característica (ausente 20%)



Caliente
Indolora





Eritema producido por la picadura de la garrapata

BORRELIOSIS

Manifestaciones clínicas

Infección temprana: Etapa 2 (Infección diseminada)

- Propagación vía hematogena
- Lesión cutánea anular + cefalea intensa, rigidez leve, fiebre, escalofrío, artromialgia migratoria, profundo malestar y fatiga.
- MC – frecuentes: Linfadenopatía, esplenomegalia, hepatitis, dolor faríngeo, tos seca, conjuntivitis, iritis, edema testicular.
- SINTOMAS INTERMITENTES Y CAMBIANTES

Meningitis
Encefalitis

Neuritis
Parálisis facial

Radiculopatía
Mononeuritis

LCR: Pleiocitosis
linfocitaria
(100c/uL),
↑ proteínas

Niños: Ataque
nervio óptico,
HTI

Resolución completa en meses

Afección cardíaca} semanas – recidiva. Dolor articulaciones migratorio



Infección diseminada: múltiples lesiones eritematosas

ENFERMEDAD DE LYME

Manifestaciones clínicas

Infección tardía: Etapa 3 (Infección persistente)

Artritis oligoarticular de grandes articulaciones (erosión de cartílago y hueso crónico)

Biopsia sinovial: Depositos de fibrina, hipertrofia de vellosidades, proliferacion vascular, lesion microangiopatica, infiltracion de linfocitos y cel. plasmaticas.

Artritis rebelde: CMH II (HLA-DRBI). Quimiocinas, citocinas proinflamatorias → Pte genéticamente susceptible → Autoinmunidad

Manifestaciones clínicas

Afección neurológica crónica: Encefalopatía (memoria, ánimo, sueño, parestesias).

ACRODERMATITIS CRÓNICA ATROFICA - ♀ ancianas

Brazos y piernas, inicio insidioso → esclerótico, atrofico



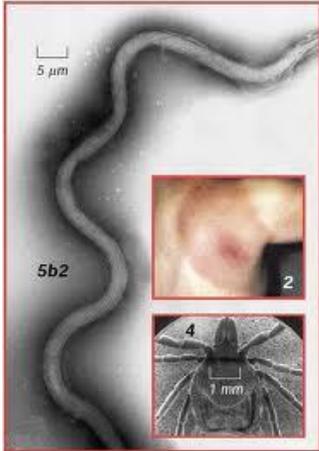
Acrodermatitis crónica atrófica con nódulos fibróticos en los codos

ENFERMEDAD DE LYME



ACRODERMATITIS CRÓNICA ATRÓFICA

Diagnostico



Cultivo con medio de Barbour-Stoenner-Kelly.
PCR > Cultivo para detectar DNA liq. Sinovial
Cuadro clínico + Confirmación serológica (infección activa o inactiva?) No como tecnica de cribado.

1 ALGORITMO PARA LA ELECCIÓN DE ESTUDIOS Y EL TRATAMIENTO I DE LA ENFERMEDAD DE LYME

ESTRATEGIA BIFASICA

ELISA – Inmunotransferencia de Western

1er mes: IgM – IgG

+ : 20-30% fase aguda

70-80% convalecencia (2-4 sem)

1 mes: 95 -99%

Probabilidad previa a la prueba	Ejemplo	Recomendación
Grande	Personas con eritema migratorio	Antibioticoterapia sobre bases empíricas, tratamiento sin estudios serológicos
Intermedia	Personas con artritis oligoarticular	Estudios serológicos y antibioticoterapia si los resultados son positivos
Baja	Personas con síntomas inespecíficos (mialgias, artralgias, fatiga)	No se necesitan estudios serológicos ni antibioticoterapia

Fuente: adaptado de las recomendaciones del American College of Physicians.
(Con autorización de G Nichol et al: Ann Intern Med 128:37,1998.)

Diagnostico diferencial

Eritema multiforme

- Lesiones ampollosas
- Afeccion de palmas y plantas

Babesiosis Anaplasmosis

- Leucopenia
- Trombocitopenia

HV1 (paralisis Bell) *VVZ (Sx Ramsay Hunt)*

- Paralisis facial con EM
- IgM – IgG + espiroqueta

Artritis reumatoide juvenil

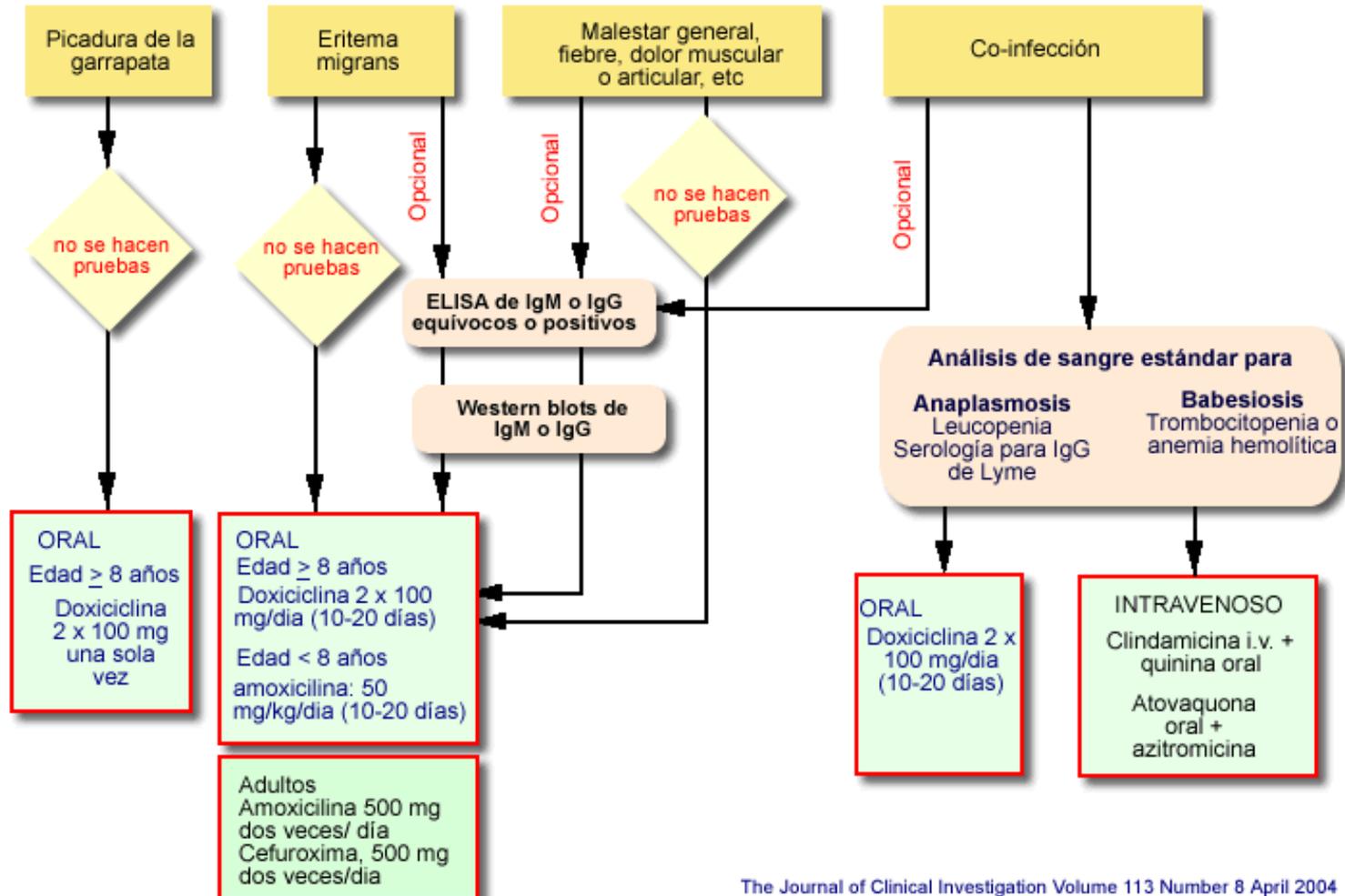
- Maxima respuesta a anticuerpo IgG
- Reactivo a proteinas de la espiroqueta

Sx Fatiga cronica VS. Enfermedad de Lyme tardia

- Sintomas mas generalizados e incapacitantes
- No signos inflamacion articular, pruebas neurologicas normales

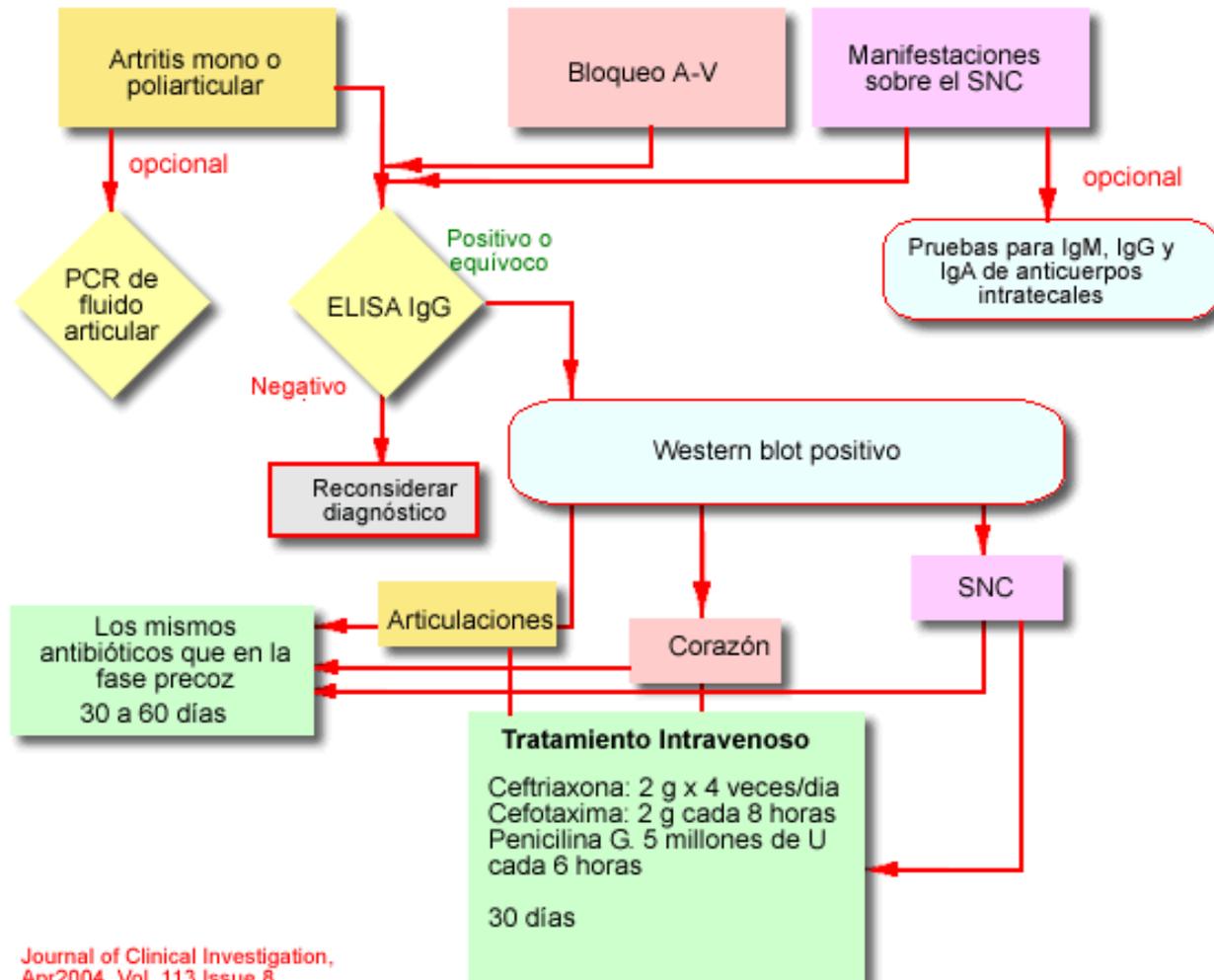
Tratamiento

ALGORITMO DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA BORRELIOSIS DE LYME PRECOZ



Tratamiento

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA BORRELIOSIS DE LYME TARDÍA



Pronostico

Rta/ al tratamiento optima al inicio de la enfermedad.

Tto. en fase tardía es útil, pero la convalecencia es mas prolongada.

Mayoría alcanza recuperación si secuelas.



Reinfeccion

En pacientes tratados con antimicrobianos.

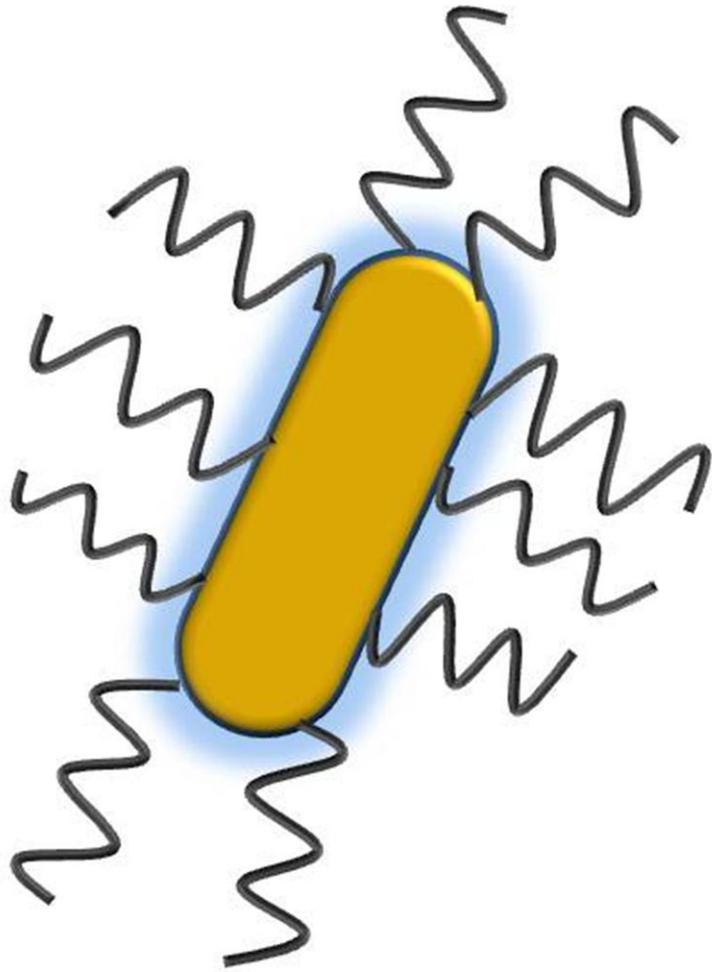
Rta/ inmunitaria insuficiente para proteger contra la reinfeccion.

Artritis de Lyme (rta/ inmunitaria suficiente durante meses): Inmunidad protectora

Prevencion

- Evitar ingreso a zonas infestadas con garrapatas.
- Uso de repelentes y acaricidas.
- Se contaba con una vacuna (el fabricante la ha dejado de elaborar)





¿Estudias
o
trabajas?

