



## ENTENDIENDO LAS EHRLICHIOSIS HUMANAS Y DESTACANDO A UN AGENTE CAUSAL: *ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM*

### UNDERSTANDING THE HUMAN EHRLICHIOSIS AND STANDING OUT A CAUSAL AGENT: *ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM*

Hernández-Ayazo Helí<sup>1</sup>  
Marien-Clarete Said<sup>2</sup>

Correspondencia: helihernandezayazo@gmail.com

Recibido para evaluación: septiembre – 6 – 2012. Aceptado para publicación: enero – 30 – 2013.

#### RESUMEN

**Introducción:** *Anaplasma phagocytophilum* es una bacteria intracitoplasmática obligada que pertenece al orden Rickettsiales, reconocido como causante de enfermedad en humanos. Pacientes sintomáticos reportan exposición a las garrapatas (vector) una o dos semanas antes del inicio de la enfermedad. Presentan una enfermedad febril, no obstante el rango clínico se extiende desde infección asintomática hasta enfermedad fatal.

**Caso clínico:** paciente masculino con cuadro febril prolongado. Pruebas negativas en la búsqueda de hepatitis, paludismo, dengue, leptospirosis y enfermedad tifoidea. En el extendido de sangre periférica, con tinción de Wright se encontraron granulocitos con vacuolas intracitoplasmáticas llamadas mórulas (microcolonias de *Anaplasma phagocytophilum*). La impresión diagnóstica fue Anaplasmosis Humana Granulocítica (AHG). Se realizó tratamiento con tetraciclina presentándose buena evolución.

**Conclusión:** la AHG debe ser una entidad a tener presente en los pacientes con cuadro febril prolongado. Se debe obtener una historia clínica detallada buscando la exposición a garrapatas. Es importante el diagnóstico temprano, establecer las diferencias con otras infecciones similares y aplicar prontamente la antibioticoterapia indicada. **Rev. cienc.biomed. 2013;4(1):165-169**

#### PALABRAS CLAVE

Ehrlichiosis; Enfermedades Transmisibles Emergentes; *Anaplasma phagocytophilum*; Ixodes.

#### SUMMARY

**Introduction:** *Anaplasma phagocytophilum* is an obligatory intracytoplasmatic bacteria that belong to Rickettsiales order and that has been recognized as a cause of human disease. Most of symptomatic patients report exposure to ticks (vector) one or two weeks before the beginning of the disease. They present a febrile disease, however the clinical status extends since asymptomatic infection until fatal disease.

**Clinical case:** Male patient with prolonged fever and with negative proofs in the search of hepatitis, malaria, dengue, leptospirosis and typhoid disease. In the peripheral blood smear with Wright's stain, there were found granulocytes with intracytoplasmatic

<sup>1</sup> Médico. Internista. Profesor Grupo de Investigación Alta Tensión. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

<sup>2</sup> Médico General. Grupo de Investigación Alta Tensión. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

vacuoles called morulae (microcolonies of *Anaplasma phagocytophilum*). Diagnostic impression was Human Granulocytic Anaplasmosis (HGA). Treatment with tetracycline was done and good evolution was reported.

**Conclusion:** HGA should be a disease to have present in patients with prolonged febrile profile. A detailed clinical history with information about exposure to ticks should be gotten. It is important an early diagnosis to establish the differences with other similar infections and to apply promptly indicated antibiotic therapy. **Rev.cienc.biomed. 2013;4(1):165-169**

## KEYWORDS

Ehrlichioses; Communicable Diseases, Emerging; *Anaplasma phagocytophilum*; Ixodes.

## INTRODUCCIÓN

Se ha empleado el nombre genérico de Ehrlichiosis para describir las infecciones bacterianas transmitidas por garrapatas duras (Ixodes) que afectan a los seres humanos y a los animales (1,2). Las Ehrlichiosis humanas describen infecciones febriles agudas que implican al menos cinco bacterias intracelulares obligadas, miembros de la familia Anaplasmataceae, en el orden Rickettsiales (3-5).

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 48 años de edad, residente y procedente de Cartagena de Indias, quien consultó por cuadro de escalofríos intensos, seguidos de fiebre alta y sudoración profusa, de cuatro días de evolución. Estos episodios febriles se venían presentando desde aproximadamente tres meses antes de la consulta y durante ellos la temperatura alcanzaba los 38,5°C. El paciente los desestimaba considerándolos resfriados y los mitigaba con acetaminofén vía oral.

En vista de la agudización de los picos febriles, que se hicieron mas frecuentes, se decidió hospitalizar para estudios. El examen clínico inicial fue normal y con impresión clínica de paludismo se le practicaron los siguientes exámenes:

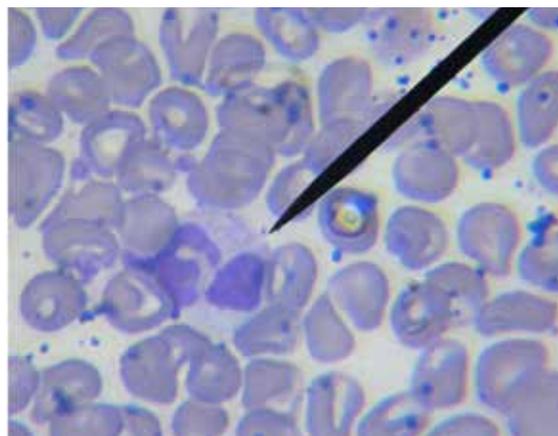
Primer día: Hemoglobina: 13,3 gr/dl, Hematocrito: 41%, Plaquetas: 185.000, Leucocitos: 5.500, Granulocitos: 86,3%, Linfocitos: 9,4%. Hemocultivo: negativo. Hemoparásitos: negativo. Antígenos Febriles: negativos. SGOT: 66,6 U/L, (Referencia: 17-59 U/L). SGPT: 83 U/L (Referencia: 21-72 U/L).

Segundo día: Hemoglobina: 12 gr/dl, Plaquetas: 191.000, Leucocitos: 3.600. Neu-

trofilos: 73% y Linfocitos: 25%. VSG: 39 mm/H. Bilirrubina. Total: 0,51 mg/dl, Directa: 0,3 mg/dl, Indirecta: 0,21 mg/dl. Creatinina: 1,29 mg/dl. P de Orina: proteínas: X y Urobilinógeno: XX. Anticuerpos para Hepatitis A, IgG: positivo y la IgM: negativo.

Séptimo día: PCR: 125,7 (referencia: hasta 6mg/l). Fosfatasa Alcalina: 365U/L. Anticuerpos para Leptospira y Dengue: Negativos. Creatinina 1,01 mg/dl. Ionograma: normal.

Ante los resultados negativos de la búsqueda del plasmodio y de otros agentes patógenos se consideró la posibilidad de Anaplasmosis en reunión médica, por discusión acerca de un cuadro similar, por lo cual se realizó frotis de sangre periférica encontrándose: granulocitos con vacuolas formando microcolonias de bacterias llamadas mórulas, que se evidencian habitualmente con tinción de Wright, lo cual demostró la presencia del agente causal (Figura N° 1). Se realizó tratamiento con doxiciclina por vía oral con mejoría y salida satisfactoria.



**Figura N° 1.** Frotis de sangre periférica. Se visualizan inclusiones de apariencia basófila de *Anaplasma phagocytophilum* en Neutrófilos. Coloración Hemacolor®. Microfotografía aumento (X1000).

## DISCUSIÓN

Las infecciones humanas por organismos de esta familia fueron reconocidos por primera vez en 1953, con especies ahora clasificadas como *Neorickettsias* *ennetsu*. En 1986 por la especie *Ehrlichia* y en 1990 por la especie *Anaplasma*. Son estos últimos dos géneros los que ahora incluyen la mayoría de las infecciones humanas, las cuales son causadas al menos por tres distintas especies: *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ewingii*, y *Anaplasma phagocytophilum*(1,2).

Las enfermedades correspondientes fueron nombradas de acuerdo a la célula diana infectada y el género de la bacteria, de la siguiente forma: *Ehrlichia chaffeensis* infecta a los monocitos causando Ehrlichiosis Humana Monocítica (EMH). *Anaplasma phagocytophilum* infecta a los neutrófilos y causa la Anaplasmosis Humana Granulocítica (AGH) nombre que se le ha dado recientemente después del análisis filogenético que reclasificó a la *Ehrlichia phagocytophilum* como miembro del género *Anaplasma*. En el 2001 una reclasificación taxonómica agrupó a *E. equi* y *E. phagocytophilum* y el agente de EHG en la especie individual *Anaplasma phagocytophilum*, de ahí es el nombre Anaplasmosis Humana Granulocítica (AGH) para describir la infección en humanos por dicho patógeno (1).

Las ehrlichiosis y la anaplasmosis se han convertido en enfermedades emergentes y desde hace varios años en las enfermedades transmitidas por garrapatas más prevalentes que amenazan la vida en países como los Estados Unidos (5). Lo cual se ha atribuido a que han aumentado los reservorios animales y los vectores (garrapatas), así como ha aumentado la población humana en áreas inhabitadas donde hay numerosos vectores (4).

Las garrapatas en el complejo del *Ixodes persulcatus*, sirven como vectores competentes para múltiples patógenos que pueden infectar a los humanos incluyendo *A. phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi* (el agente de la borreliosis de Lyme) y la *Babesia microti* (el agente de la babeiosis). A menudo están coinfectados con otros patógenos humanos, por lo tanto al realizar el diagnóstico de AGH se debe siempre considerar la posibilidad de coinfección con otros agentes transmitidos por garrapatas (3).

El CDC (Centro para el Control de Enfermedades) de Atlanta, USA, recopiló un total de 3637 casos de AHG del 2003 al 2008 (1,4). La AGH también ha sido identificada en países de Europa como Bélgica, Croacia, Holanda, Noruega, Eslovenia, España, Francia, Alemania y Suecia. Se ha reportado infección por transfusión, así como la transmisión nosocomial y perinatal de *A. phagocytophilum* (1).

En Colombia hay pocos datos debido al subregistro común a muchas entidades, no obstante se han publicado algunos estudios con la intención de estimar prevalencia; en la zona Caribe se recolectaron 81 muestras de trabajadores del campo de las poblaciones de Montería, Loricá, Ciénaga de Oro, Cotorra y San Marcos. Las muestras fueron analizadas por IFI para la detección de anticuerpos IgG contra los diferentes antígenos de *Ehrlichia spp*, *Bartonella spp* y *Coxiella burnetii*. Del total de las muestras analizadas, 57% presentaron anticuerpos contra alguna de las bacterias. Se detectaron en el 20% de las muestras, anticuerpos contra *A. Phagocytophilum* (6). Recientemente Montes J. et al, (7) han reportado una coinfección de babesiosis y ehrlichiosis en la ciudad de Cartagena, Colombia.

El *A. phagocytophilum* se une a la superficie de los neutrófilos, involucrando su mayor proteína inmunodominante llamada (Msp2), la cual altera función de los neutrófilos del huésped por mecanismos desconocidos y ocasiona: disminución de la adhesión celular para activar al endotelio, disminución de la migración celular transendotelial, disminución de la respuesta antimicrobiana, fagocitosis defectuosa, degranulación prolongada de mediadores proinflamatorios o citocinas y retraso de la apoptosis espontánea (1).

El neutrófilo, que es el órgano blanco de la infección por *A. phagocytophilum*, circula a través del torrente sanguíneo, ocasionalmente se alberga en hígado, bazo, nódulos linfáticos y médula ósea. Esta distribución refleja claramente la distribución anatómica de las lesiones inflamatorias que suceden (1).

*A. phagocytophilum* tiene la habilidad de sobrevivir y se multiplica dentro de las va-

cuolas citoplasmáticas de los polimorfonucleados, retrasando su apoptosis y además parece que puede modular la transcripción genética de la célula huésped a través de la proteína AnkA, la cual es transportada al núcleo de la célula infectada y se une a proteínas del complejo del DNA (4,8).

Los estudios de microscopía electrónica muestran una pared celular bilamelar típica de las bacterias Gram-negativas. La bacteria reside dentro del endosoma de los granulocitos y crece en vacuolas formando microcolonias de bacterias llamadas mórulas, visibles con tinción de Wright o Giemsa en frotis de sangre periférica, con lo cual se realiza el diagnóstico (3).

Los pacientes con AHG presentan enfermedad febril no específica. El rango clínico se extiende desde infección asintomática hasta enfermedad fatal y existe una correlación directa entre la edad del paciente y/o comorbilidades con la severidad de la misma. La mayoría de los pacientes sintomáticos reportan exposición a las garrapatas una o dos semanas antes del inicio de la enfermedad y se quejan frecuentemente de mialgias, escalofríos y cefalea (3).

Síntomas menos comunes incluyen náusea, dolor abdominal, diarrea y tos. El rash es menos común, en aproximadamente 10% de los pacientes y la leucopenia, trombocitopenia y elevación de las transaminasas son importantes claves para el diagnóstico (3-5). La leucopenia y la función deteriorada de los neutrófilos con AHG pueden promover la susceptibilidad a las infecciones secundarias y oportunistas.

La mayoría de los síntomas de los pacientes usualmente resuelven dentro de los 30 días, aun sin tratamiento antibiótico (1), no obstante la AHG puede llegar a ser severa, cerca de la mitad de los pacientes requieren hospitalización y un 17% puede requerir UCI. A pesar que la tasa de fatalidad es alrededor del 1%, pueden ocurrir complicaciones significativas como insuficiencia respiratoria, sepsis, shock séptico, falla renal aguda, hemorragia (3).

La participación del sistema nervioso central es poco común en AHG; se ha reportado solo aproximadamente 1% de casos de menin-

goencefalitis. En contraste, se han descrito diferentes manifestaciones del sistema nervioso periférico, incluyendo plexopatía braquial, parálisis de nervios craneales y polineuropatía desmielinizante y parálisis facial bilateral. Teniendo en cuenta que la distribución geográfica del *B. burgdorferies* es similar al *A. phagocytophilum*, los pacientes deben ser evaluados para descartar coinfección con la enfermedad de Lyme, con manifestaciones neurológicas similares (4).

El diagnóstico de AHG se basa primordialmente en la sospecha clínica, teniendo en cuenta la limitada disponibilidad de los test rápidos de diagnóstico tales como PCR y la ausencia de anticuerpos detectables en el suero al tiempo de la presentación clínica (4). La mayoría de los pacientes presentan cambios inespecíficos en los test bioquímicos de rutina. Leucopenia, desviación a la izquierda, trombocitopenia, y elevación de leve a moderada de la actividad de las transaminasas.

AHG puede ser confirmada en el laboratorio con la tinción de Wright o Giemsa en el frotis de sangre periférica durante la primera etapa de infección (7,8). Al menos de un 20% a un 80% de los pacientes presentan mórulas en el citoplasma de los neutrófilos en sangre periférica en la primera semana de enfermedad. Las muestras de sangre deben tomarse antes de la administración de la terapia con doxiciclina ya que las mórulas desaparecen de la sangre en 24 a 72 horas después del inicio del tratamiento (1,5,8).

La detección serológica de anticuerpos IgM e IgG en el suero del paciente por la técnica de Inmunofluorescencia Indirecta, es el método más frecuentemente utilizado para confirmar estas infecciones. Requiere el tiempo suficiente para el desarrollo de los anticuerpos contra el agente infeccioso, por lo que no es el método más práctico ni rápido a pesar de ser el más sensible y ampliamente usado como técnica diagnóstica.

Con respecto a la evaluación por serología la sensibilidad para IgG es de 82-100% y de 27-37% para IgM. Sin embargo, a pesar que este método es un criterio mayor de diagnóstico, tiene muchas limitantes que deben considerarse tal como que la IgG por IFI es

negativa en aproximadamente el 80% de los pacientes durante la primera semana de la enfermedad, de tal forma que una serología negativa en la fase aguda no excluye el diagnóstico. Debido a las reacciones cruzadas entre la Ehrlichia y Anaplasma, se pueden presentar una alta tasa de falsos positivos, además otras condiciones pueden causar falsos positivos, como por ejemplo brucelosis, enfermedad de Lyme, enfermedades autoinmunes, entre otros (1,4).

El diagnóstico molecular incluye técnicas como la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) considerada actualmente la herramienta más sensible para la detección del *A phagocytophilum* durante la infección aguda. Después de la primera semana, la fase bacterémica de infección disminuye rápidamente, limitando así la efectividad diagnóstica. La sensibilidad es alta relativamente, entre 67% y 90% y es importante particularmente para la detección de la infección en las etapas tempranas cuando los niveles de anticuerpos son indetectables (1,4,5).

Investigaciones in vitro indican que *A phagocytophilum* es susceptible a las tetraciclinas. La doxiciclina ha sido tradicionalmente el agente de elección debido a la buena tolerancia y a sus propiedades farmacocinéticas favorables comparadas con otras tetraciclinas. AHG puede llegar a ser una infección seria, principalmente en pacientes ancianos o inmunocomprometidos.

La terapia con doxiciclina conlleva a la mejoría clínica en 24-48 horas. La dosis recomendada

para adultos es 100 mg oral cada 12 horas. Los pacientes que no respondan al tratamiento deben ser revalorados para un diagnóstico o tratamiento alternativo. No se ha establecido la duración óptima de la terapia con doxiciclina (9). Los pacientes que sean considerados de riesgo para co-infección con *B. burgdorferi* deben continuar por 5 a 7 días más el tratamiento. La rifampicina también ha presentado excelente actividad in vitro contra *A Phagocytophilum* (3).

## CONCLUSIÓN

La sospecha de AHG se basa en fiebre inexplicada, cefalea y escalofríos, a menudo asociados a leucopenia, trombocitopenia y/o aumento en las enzimas hepáticas, en pacientes con exposición a las garrapatas *Ixodes scapularis* o *I. pacificus* dentro de las tres semanas previas. La confirmación del diagnóstico se basa en los test de laboratorio, sin embargo el tratamiento antibiótico no se debe retrasar en espera de los resultados.

**CONFLICTOS DE INTERESES:** ninguno que declarar.

**FINANCIACIÓN:** recursos propios de los autores. Estudio de laboratorio, medicamentos y honorarios profesionales aportados dentro de la atención asistencial.

**AGRADECIMIENTOS:** a la doctora Luz Stella Jiménez y demás profesionales del laboratorio clínico donde se realizaron los estudios, Cartagena, Colombia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomas RJ, Dumler JS, Carlyon JA. Current management of human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis and Ehrlichia ewingii, Ehrlichiosis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009;7(6):709-722.
2. Heller H M, Telford III SR, Branda JA. Case 10-2005: A 73-year-old man with weakness and pain in the legs. N Engl J Med. 2005;13:1358-1364.
3. Bakken JS, Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. Infectious diseases. Clinics of North America. 2008;22:433-448.
4. Nahed I, Bloch K, Mc Bride J. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. Clin Lab Med. 2010;30(1):261-292.
5. Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N, Bakken JS. Ehrlichioses in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. Clinical infectious diseases. 2007;45:45-51.
6. Ríos R, Franco S, Mattar S, Urrea M, Tique V. Seroprevalencia de leptospira sp., Rickettsia sp. Ehrlichia sp. en trabajadores rurales del departamento de Sucre, Colombia. Infectio. 2008; 12(2): 90-95
7. Montes-Farah J, De la Vega-Del risco F, Bello-Espinosa A, Frotich-Salvador A. Coinfección de babesiosis y ehrlichiosis: un caso en Cartagena de Indias, en el Caribe Colombiano. Rev.cienc.biomed. 2012;3(2):339-345.
8. Woldehiwet Z. The natural history of Anaplasma phagocytophilum. Veterinary Parasitology. 2010;167:108-122. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. IDSA guidelines. Clin Infect Dis. 2006;43(9):1089-1134.