

CASO CLINICO

Hepatitis colestásica por *Leptospira*, un curso autolimitado[*Leptospira* cholestatic hepatitis, a self-limiting course.]Brian Espinosa¹, Yenitza Hall², Ana Karina Coronado³¹Programa de Residencia en Pediatría, ²Pediatría, ³Gastroenterología, Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía, David, Chiriquí, Rep. de Panamá.Correspondencia: Dra. Ana Karina Coronado / Correo electrónico: karina_coronado@hotmail.com

Recibido: 6 de diciembre de 2021

Aceptado: 18 de febrero de 2022

Publicado: 30 de abril de 2022

DOI: [10.37980/im.journal.rsp.20221832](https://doi.org/10.37980/im.journal.rsp.20221832)**Palabras clave:** Leptospirosis, zoonosis, ictericia, colestasis, hepática**Keywords:** Leptospirosis, zoonosis, jaundice, hepatic cholestasis**Reproducción:** Artículo de acceso libre para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés. Los autores declaran que han seguido los protocolos bioéticos y se obtuvo consentimiento informado para este trabajo.**Financiamiento:** Los autores declaran no tener fuentes externas de financiamiento asociados a este trabajo.

Resumen

La leptospirosis, es una enfermedad zoonótica considerada una de las enfermedades reemergentes del siglo XXI, causada por *Leptospira interrogans*. Es una enfermedad febril aguda e inespecífica; que se describe como endémica en las regiones tropicales del planeta, incluyendo la región Centroamericana. Se reporta el caso de femenina de 10 años con cuadro de ictericia generalizada, asociado a dolor abdominal de aproximadamente dos semanas de evolución al momento de su ingreso. Presentándose como un cuadro icterico autolimitado por una infección por *Leptospira*, la cual desencadenó colestasis hepática, sin compromiso de otros órganos. La forma ictericas se describe en una minoría, 5-40% de los casos, siendo esta de las menos frecuentes, pero de mayor gravedad y mortalidad.

Abstract

Leptospirosis is a zoonotic disease considered one of the re-emerging diseases of the 21st century, caused by *Leptospira interrogans*. It is an acute and nonspecific febrile illness, described as endemic in the tropical regions of the planet, including the Central American area. The case of a 10-year-old female with generalized jaundice is reported, associated with abdominal pain of approximately two weeks of evolution at the time of her admission. It presented as self-limited jaundice due to a *Leptospira* infection, which triggered hepatic cholestasis without other organ involvement. The jaundiced form is described in the minority, 5-40% of cases, one of the least frequent, but with greater severity and mortality.

Caso Clínico

Paciente femenina de 10 años, llevada por cuadro de aproximadamente 2 semanas de evolución, caracterizado por vómitos de contenido alimentario, asociado a evacuaciones líquidas y fiebre no cuantificada, que cede espontáneamente de manera autolimitada; sin embargo, 10 días antes del ingreso hospitalario, se presentó con dolor abdominal intenso, asociado a coluria, acolia y tinte icterico generalizado por lo que consultan en atención primaria de salud), en donde es tratada con Meneparol (que contiene Silimarina, Tiamina, Riboflavina, Piridoxina, Cianocobalamina, Nicotinamida) medio vial cada 12 horas.

Reconsulta 5 días después en el servicio de urgencias pediátricas del Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía por la persistencia de la ictericia y el dolor abdominal.

Se describe una paciente icterica, con leve dolor a la palpación a nivel de epigastrio e hipocondrio derecho, reportán-

dose hepatomegalia, sin otros datos clínicos de interés al momento de su llegada a la institución.

Al momento del ingreso, se reportan paraclínicos con un hemograma sin respuesta inflamatoria, con eosinofilia (5.5%). Con hiperbilirrubinemia, a expensas de la bilirrubina conjugada (13.1mg/dL), hipertrigliceridemia (241 mg/dL), GOT (transaminasa oxalacética) elevada a 38 veces su valor normal (1,333 U/L) y GPT (transaminasa glutámico-pirúvica) elevada a 34 veces su valor normal (1,024 U/L), con una relación GOT/GPT en 1.3. Se reportó un aumento de la enzima lactato deshidrogenasa a 1.4 veces su valor normal (421 U/L), con hiperlipasemia, consignándose valores elevados a 4 veces su valor normal (132 U/L) y una elevación de la enzima gamma-glutamyl transferasa 2.4 veces su valor de referencia (58 U/L), así como valores séricos de fibrinógeno disminuidos (155 mg/dL).

Es evaluada por el servicio de Gastroenterología pediátrica, por diagnóstico de hepatitis colestásica, probablemente de causa infecciosa vs autoinmune, por lo que se admite para estudios pertinentes y manejo médico de la colestasis con ácido ursodesoxicólico a dosis de 20 mg/kg/día dividido en dos dosis. Paciente sin antecedentes personales patológicos previos, esquema de vacunación actualizado.

Durante su evolución intrahospitalaria, se instaura suplementación de vitamina K a 5mg/día intramuscular, por aumento de los valores del INR (1.6), asociado a una leve prolongación de los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina), y se mantiene el tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

Con un aumento considerable de los valores de inmunoglobulinas séricas; no se contaba con reactivo para realización de subclases de IgG. Las serologías por virus de Hepatitis (A, B, C), perfil de infecciones perinatales (toxoplasmosis, citomegalovirus) y VEB, se reportaron negativos. Las pruebas frente a reacciones autoinmunes incluyendo ANA, LKM1 y ceruloplasmina resultaron negativas.

Se considera la realización de ultrasonido hepatobiliar el cual fue informado como un hígado homogéneo y de contornos lisos, sin lesiones focales. De tamaño normal. Con prominencia de la brillantez de los vasos portales. (hallazgo inespecífico vs proceso inflamatorio parenquimatosos). Vesícula biliar con pobre distensión, pero con prominencia del grosor de sus paredes, compatible con reacción a proceso inflamatorio vecino. De igual manera se reporta un páncreas normal. Imagen 1A y B.

Durante la hospitalización, se logra observar una disminución progresiva del tinte icterico descrito desde el ingreso, asociado a una disminución considerable de los valores de bilirrubina conjugada (gráfica 1). De igual manera, con una

disminución de la hipertransaminasemia descrita, secundaria al proceso infeccioso. (gráfica 2).

Como parte de los estudios, se programa colangiografía magnética, con interés en descartar colangitis esclerosante, se reporta un hígado aumentado de volumen, con un tamaño aproximado de 14.5 cm, asociado a una ligera hiperintensidad de señal, así como prominencia de los espacios peri-portales, sin lesiones focales.

Vías biliares de calibre normal, con un colédoco de 3.1 mm de diámetro. Vesícula biliar parcialmente distendida, sin litos; pero con edema generalizado en su pared. Concluyendo con hallazgos compatibles con proceso inflamatorio hepático.

Finalmente, por buena evolución del cuadro, y una adecuada respuesta al tratamiento, se decide dar egreso con manejo y controles ambulatorios. Un día posterior al egreso, se notifica serología IgM positiva *Leptospira* y se inicia tratamiento con doxiciclina a dosis de 4mg/kg/día cada 12 horas por 7 días.

Discusión

La Leptospirosis es una zoonosis bacteriana de amplia distribución; descrita por primera vez en 1883, por un médico francés; Louis Landouzy, reconociendo esta la enfermedad como una nueva entidad clínica. Actualmente descrita como una de las enfermedades zoonóticas reemergentes del planeta.¹

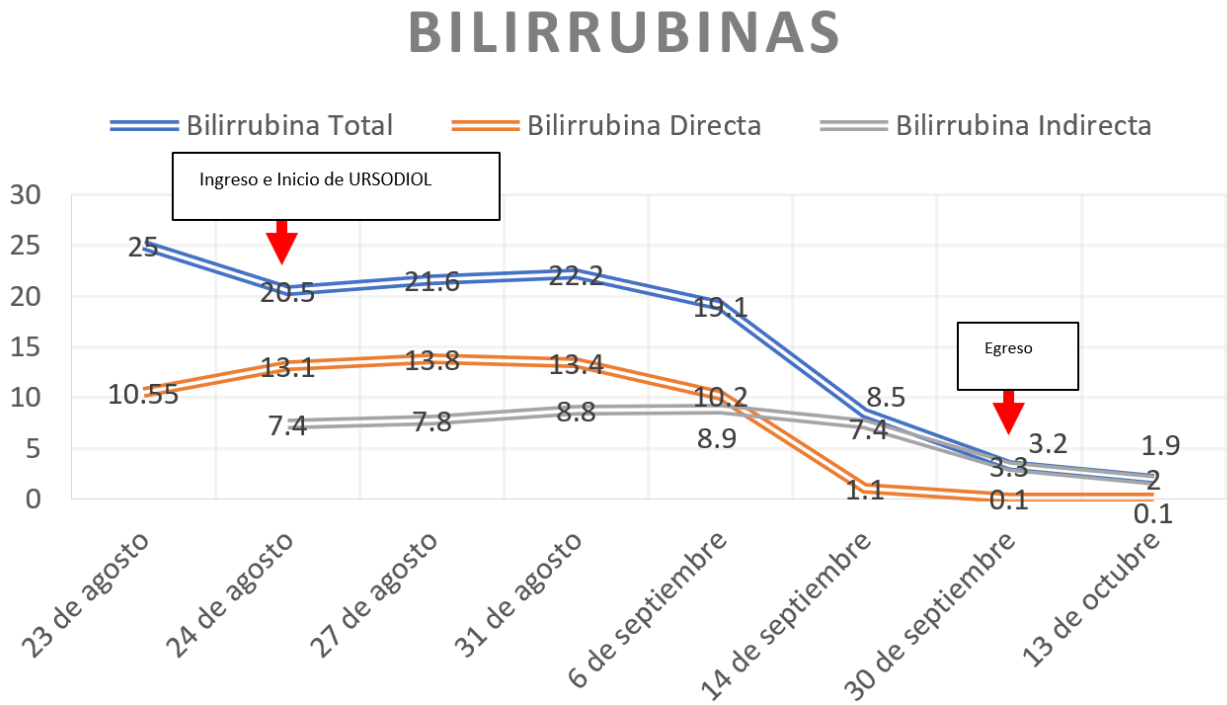
Según datos de la Organización Mundial de la Salud, esta enfermedad varía según su localización geográfica, presentándose 1 caso por cada 100,000 habitantes en regiones de clima templado, y hasta 10 casos por cada 100,000 habitantes en regiones de clima tropical.² Presentando de igual manera, según las bases de datos de la Leptospirosis Burden Epide-

Imagen 1. USG Biliar. Vesícula Biliar

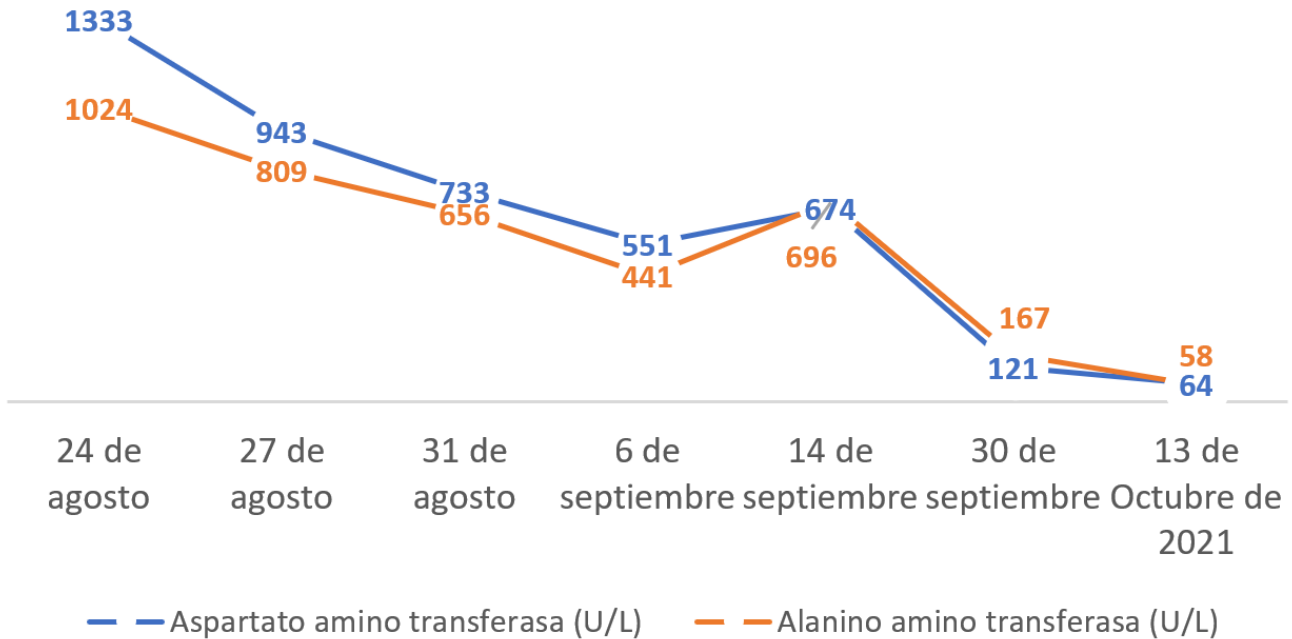


A. USG Biliar. Vesícula Biliar con pobre distensión y prominencia del grosor de sus paredes. B. USG Hepático. Hígado homogéneo, de contornos lisos, sin lesiones focales.

Gráfica 2. Comportamiento de los valores de bilirrubina, durante el tratamiento.



Gráfica 3. Comportamiento de los valores Transaminasas séricas, durante el tratamiento.



miology Group (LERG), una mortalidad de aproximadamente 58,900 anuales, que en enfermedades complicadas puede alcanzar hasta el 40%.³

En la República de Panamá, se tienen datos epidemiológicos

registrados y publicados oficialmente. Se reportan un total de 357 casos (diagnósticos confirmados por laboratorio), con un promedio de 19 casos por año desde el año 2000 hasta el año 2018.⁴

Tabla 1. Exámenes complementarios iniciales ante la sospecha de infección por *Leptospira*.

| Pruebas complementarias iniciales ante la sospecha de infección por <i>Leptospira</i> sp. | |
|---|--|
| Hemograma | Leucocitosis/leucopenia, trombocitopenia |
| PCR/VES | Aumentados |
| Electrolitos séricos | Hiponatremia, hipomagnesemia e hipocalcemia |
| Examen general de orina | Proteinuria, piuria, cilindros granulosos, hematuria microscópica. |
| Pruebas de función renal | creatinina elevada |
| CPK | Elevada |
| Pruebas de Función Hepática | Hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia |

Tabla 2. Tratamiento de la enfermedad dependiendo de la gravedad.

| Enfermedad severa | |
|------------------------|---|
| Fármacos | Dosis |
| Penicilina G | 250,000 U/kg/día div. QID I.M x 7 días. |
| Ceftriaxona | 50mg/kg/día IV, IM c/24h x 7 días. |
| Enfermedad leve | |
| Fármacos | Dosis |
| Doxiciclina (> 7 años) | 4 - 4.4 mg/kg/día (máx. 200mg/día) V.O div. BID x 7-10d |
| Amoxicilina | 50 mg/kg/día div. TID V.O x 7 días. |
| Azitromicina | 20 mg/kg V.O x 1 día y luego 10 mg/kg V.O x 2 días. |

En la región occidental del país, área de jurisdicción del Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía, se ha registrado 12 casos (confirmados por laboratorio), desde el año 2015 hasta la fecha, siendo estos 7 casos de la provincia de Chiriquí, 2 de la provincia de Bocas del Toro y 3 de la Comarca Ngäbe Bügle.

Se describe al patógeno causante de la enfermedad como una bacteria del grupo de las espiroquetas, del género *Leptospira* sp., *Leptospira interrogans* y sus sub-serotipos, aquella única especie patógena que se encuentra a nivel del tejido renal (principalmente) de las especies afectadas.³

Con más de 160 reservorios (mamíferos), dentro de los cuales, los principalmente asociados, son roedores. Generando esta una enfermedad aguda, sistémica y febril, la cual se transmite al humano mediante el contacto de mucosas con agua, alimentos o sustancias contaminadas por orina de animales infectados.

El desarrollo de la enfermedad por *Leptospira*, dependerá de ciertos factores de riesgo, dentro de los cuales se describen los factores de riesgo ocupacionales y los factores de riesgo ambientales o recreacionales.⁴ En el caso presentado inicialmente la madre negó contacto con ratas, y no se detalló la vivienda. Posterior al diagnóstico, durante la visita domiciliaria, se reportó por parte del personal del Ministerio de Salud (MINSa), condición de pobreza, la presencia de múltiples especímenes de roedores en las cercanías del ho-

gar de la paciente, asociado esto a la presencia de quebradas cerca de la vivienda y pésimas condiciones de salubridad en las periferias, todos factores de riesgo ambientales.

En el 90% de los casos, la enfermedad tiene dos fases diferenciadas: la fase septicémica febril inicial, que suele durar de 4 a 7 días, a la que sigue la fase inmune que se extiende entre 4 y 30 días y coincide con la aparición de anticuerpos circulantes y leptospiruria, con desaparición del microorganismo en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR). Sin embargo, estas dos fases pueden ser clínicamente indistinguibles, como ocurre en los casos graves.

Luego de un período de incubación promedio de diez días (se han observado casos con un período de incubación de uno hasta 30 días), aparecen las diferentes formas clínicas, que se clasifican en anictéricas reportándose en un 90% de los casos e ictéricas, descritas en una minoría, 5-40% de los casos, siendo estas últimas las menos frecuentes, pero de mayor gravedad y mortalidad.⁵⁻⁶

En nuestra paciente, se logra demostrar la presencia de lesión hepatocelular, asociado a un patrón colestásico congruente con la obturación descrita de los canalículos biliares, condicionando la presentación ictérica de la misma. Sin embargo, no había lesiones pulmonares, alteración en las pruebas de función renal ni disturbios hidroelectrolíticos que se correlacionaran con las presentaciones graves de la infección.

En relación con el compromiso hepático que presentó nuestra paciente, se destaca con la presentación clínica del cuadro descrito, que la infección por *Leptospira* sp. es capaz de causar hiperbilirrubinemia conjugada aislada o hiperbilirrubinemia conjugada desproporcionada con otros valores de pruebas de función hepática.

La ictericia en la leptospirosis es una característica única que permanece entendida de forma incompleta, sin embargo, en el contexto de las manifestaciones secundarias a otros procesos como la colestasis, si se describe ampliamente, siendo esta un indicador de severidad. Existen múltiples teorías con respecto al desarrollo de la ictericia en estos pacientes, siendo las más aceptadas, las teorías de: Daño hepatocelular, colestasis centrolobulillar o desordenes de la microcirculación.⁷

Según descripciones, el sub-serotipo *L. icterohaemorrhagiae* es el agente causante más común de la leptospirosis icterica, traduciéndose en el causante de los cuadros graves de la enfermedad en cuestión. En cuanto a las presentaciones clínicas, se publican estudios en los cuales se encontró ictericia en el 63% de todos los casos, pero según Covic et al. (2003) el 93% de sus casos eran ictericos. De igual manera, se logra una correlación directamente proporcional entre la hiperbilirrubinemia y la gravedad de la enfermedad, con una significancia de <0.05, así como una relación directamente proporcional entre las elevaciones de la AST, y la gravedad de la enfermedad.⁸⁻⁹

Como toda patología infecciosa, la base para el diagnóstico inicial es la sospecha de la enfermedad. Tomando en cuenta la presentación clínica, la cual guía el enfoque diagnóstico, existen pruebas complementarias que se pueden utilizar para la determinación y el diagnóstico confirmatorio (tabla 1.) En este caso inicialmente por los datos de hepatitis colestásica y elevación de la inmunoglobulina G, se sospechó proceso autoinmune asociado (hepatitis autoinmune), resultando las serologías negativas (ANA, LKM1, AML). Por los datos de ictericia dentro de las causas infecciosas se solicitó la prueba para *Leptospira*, recibiendo el resultado positivo 2 semanas luego de su ingreso. Durante este periodo la paciente fue manejada solo con ácido ursodesoxicólico, con disminución de la bilirrubina directa en un periodo de 4 semanas, y normalización de enzimas hepáticas en un periodo de 6 semanas.

Según guías internacionales, la terapéutica antimicrobiana utilizada en el manejo de la leptospirosis dependerá de la severidad del cuadro. Es de importancia tener en cuenta que, en la mayoría de los casos, la infección y la enfermedad será autolimitada, sin embargo, el objetivo de este tratamiento es el de disminuir la progresión de la enfermedad y acortar la duración de esta, por ende, el inicio temprano del mismo (dentro de los primeros 7 días de instauración de la enfermedad), es uno de los pilares fundamentales.^{10,11} (Tabla 2).

Esta paciente no recibió tratamiento antibiótico hasta recibido el resultado, donde se inició cobertura antibiótica con doxiciclina por 7 días. Con lo anterior, consideramos que por su evolución presentó un cuadro autolimitado, sin dejar de resaltar que la leptospirosis es una infección que conlleva un alto riesgo de muerte si no se diagnostica y trata a tiempo.

La infección por *Leptospira* es una zoonosis o enfermedad reemergente pocas veces sospechada, Es importante recordar que las causas de colestasis hepática son múltiples, siendo las causas infecciosas parte del diagnóstico diferencial.

La base del tratamiento por *Leptospira*, es el inicio temprano del mismo, para lograr reducir la progresión de la enfermedad y frenar el avance hacia las etapas más graves y complicadas como el descrito Síndrome de Weil.

Referencias

1. Zambrano-Urbano JL, Ocampo-Chaparro JM, Montero L. Neuroleptospirosis con pericarditis y colestasis intrahepática (Síndrome de Weil). Rev Cubana Med Gen Integr.2020; 36(2): 1-11.
2. Carrada-Bravo T. Leptospirosis humana. Historia natural, diagnóstico y tratamiento. Rev Mex Patol Clín. 2005; 52(4):246-256.
3. Aranzazu-Ceballos AD, Apraez-Henao L, Ortiz-Marín DC. Leptospirosis en pediatría, un diagnóstico a tener en cuenta. Rev Chil Infectol. 2020;37(6): 728-738. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-101820200006000728>.
4. Base de Datos Especial 2000-2018. Departamento Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud de la República de Panamá.
5. Botto A, Hernández E. Síndrome de Weil. Reporte de casos. Medicina Infantil- Revista del Hospital de Pediatría Garrahan. Argentina 2018;25(4): 334 - 336.
6. Carranza-Zamora A, Chang-Fonseca D, Gutiérrez-López Y. Leptospirosis y enfermedad de Weil. Revista Médica Sinergia. 2020; 5(3): e346. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i3.346>
7. Jiang K, Bazarbashi AN, Dahdal S, Voiculescu A, Khalaf N. Case Report The Spiraling case of a yellow chef: Isolated Hyperbilirubinemia. Case Reports Hepatol. 2018 Aug 23; 2018:5876718. doi: 10.1155/2018/5876718. eCollection 2018.
8. Ivanova-Gancheva G. Liver Involvement in Leptospirosis. Int J Infect Dis. 2016;1(1): 6-12. doi: 10.11648/j.ijidt.20160101.12
9. Covic D, Goldsmith P, Gusbeth-Tatomir P, Seica A, Covic M. A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literature. Nephrol. Dial. Transplant. 2003;18(6): 1128-1134. doi: 10.1093/ndt/gfg095.

10. Kimberly DW. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Red Book, 32nd edition. Illinois. 2021. American Academy of Pediatrics.
11. Speelman P, Hartskeerl RA. Leptospirosis. En Kasper DL, Fauci AS. Harrison's Infectious Diseases. McGraw-Hill Medical. New York. 2010. 660-665