
Ehrlichiosis Humana. Revisión.

Cruz Arraga-Alvarado.

División de Investigación, Unidad de Investigaciones Clínicas,
Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad del Zulia, Apartado
15252, Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: Ehrlichiosis humana, *Ehrlichia chaffeensis*.

Resumen. La ehrlichiosis humana es una enfermedad de reciente reconocimiento transmitida por garrapatas. Desde 1935 se conoce que la *Ehrlichia canis* causa enfermedad en perros y en otras especies caninas, y por varios años se pensó que causaba enfermedad en humanos. En 1990, la *Ehrlichia chaffeensis* fue aislada de un hombre sospechoso de sufrir de ehrlichiosis. La secuencia parcial del rRNA del aislamiento humano y del de *E. canis* indicaron que existe una similitud de 98,7%. En mayo de 1994, una "ehrlichiosis granulocítica humana" fué reportada en USA. La amplificación y secuencia del 16S rDNA, mostró que el aislamiento humano era virtualmente idéntico a aquellos reportados para *E. phagocytophyla* y *E. equi*, organismos que causan ehrlichiosis en rumiantes y en caballos. La mayoría de los pacientes muestran fiebre, cefalea, malestar, náuseas o vómitos, anorexia y en una minoría de los casos erupciones. Algunos de ellos sufren complicaciones tales como infiltrados pulmonares, problemas gastrointestinales, disfunción o falla renal, hepatoesplenomegalia, anormalidades neurológicas, coagulación introvascular diseminada y algunas veces la muerte. Comúnmente se presenta leucopenia, trombocitopenia y elevación de los valores de enzimas hepáticas. Las tetraciclinas y el cloranfenicol han sido usados en adultos y niños como terapia específica.

Recibido: 21-10-94. Aceptado: 17-01-95.

INTRODUCCION

La ehrlichiosis es una enfermedad infecciosa, trasmisible, no contagiosa, cuya severidad puede variar desde una simple infección asintomática, hasta una enfermedad seve-

ra con complicación de varios órganos y sistemas que llevan en algunos casos a la muerte (11, 14, 18).

La rareza con la cual los médicos ante casos semejantes sospechan de una ehrlichiosis, refleja lo extraño de la enfermedad, la limitación

de las pruebas diagnósticas y la diversidad de manifestaciones clínicas que en ella se presentan (35).

El propósito de esta revisión es poner a la disposición de los lectores una información actualizada sobre esta nueva rickettsiosis.

Agente Etiológico

Las ehrlichias son miembros de la familia *Rickettsiaceae*, descritas como diferentes tipos de bacterias intracelulares obligatorias, que se multiplican dentro de los fagosomas de las células hospedadoras, en su mayoría leucocitos, pero también en plaquetas (28). Son cocos Gram negativos muy pequeños que se tiñen de color azul oscuro o morado con coloraciones de Romanowsky. Por lo general son redondos, pero en ocasiones son pleomórficos y siempre se encuentran rodeados por una membrana, incluidos en vacuolas citoplasmáticas (32). Amplia información sobre sus características ha sido publicada con anterioridad (25, 26, 28, 32). Las ehrlichias fueron descubiertas por primera vez en perros en 1935 por Donatien y Lestoquard citados por McDade (28) en el Instituto Pasteur de Argelia, y ellas afectan a perros y otros animales de todo el mundo incluyendo los que habitan en Venezuela (3, 4).

La enfermedad en humanos fue reportado por primera vez por Maeda y col (26), en Estados Unidos de Norteamérica en 1986. Inicialmente se creía que era causada por *Ehrlichia canis* o un organismo similar,

hasta que se pudo aislar y se le denominó *Ehrlichia chaffeensis* (8).

Hasta la fecha más de 260 casos se han reportado en ese país (13), distribuidos en 27 estados de la unión (8). Solo dos casos se han reportado fuera de USA, uno en un turista canadiense que fue a Mali, Africa en 1990 (36) y el primer caso Europeo, de Portugal reportado en 1991 (29).

La mayoría de las personas que han sufrido la enfermedad, han manifestado haber sido picadas por garrapatas en sus incursiones a zonas boscosas (10, 16, 17, 20, 23, 24, 26, 27, 30, 33), o estuvieron expuestas a las mismas (13, 16, 20); sin embargo algunos pacientes han negado picaduras de garrapatas (14, 16, 23, 29, 36), o exposición a ellas (22).

Aunque todas las ehrlichias se cree que son transmitidas por artrópodos (garrapatas), solo se ha demostrado la transmisión en *Ehrlichia canis* que afecta a caninos y *Ehrlichia phagocitophilum* que afecta a los rumiantes (25). Algunos estudios en humanos han demostrado una relación entre enfermedad y picaduras de garrapatas, pero no entre enfermedad y contacto con animales (19, 23, 33). Anderson y col (2), pudieron amplificar el DNA de *Ehrlichia chaffeensis* en 4 de 490 garrapatas obtenidas de los alrededores de una Base de la Armada llamada Fuerte Chaffe, en Arkansas. Las garrapatas fueron clasificadas dos como *Amblyoma americanum* y dos como *Dermacentor variabilis*.

Al utilizar la técnica serológica de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), para la detección de anticuerpos de *Ehrlichia chaffeensis* en 1269 venados de diferentes estados de USA, se pudo demostrar que ellos existían en el 43% del total, con lo cual se concluyó que los venados son importantes en el mantenimiento del ciclo natural de la ehrlichia que causa la enfermedad en humanos (8).

En los casos donde la enfermedad se relacionó con picaduras o exposición a garrapatas, el período de incubación varió entre 1 y 21 días (16, 19, 23, 26). Algunos autores citados por Rikihisa (32), consideran que la enfermedad causada por las ehrlichias, aparentemente son dependientes de las dosis infectantes. Con dosis bajas de *Ehrlichia spp*, el mecanismo de defensa aparece para hacerse cargo de las células hospedadas por las ehrlichias. Cuando la dosis es alta los organismos causan enfermedad. Esto explica el porque algunos pacientes se recuperan sin el uso de los antibióticos específicos (19, 29, 30).

La Ehrlichiosis se observa más frecuentemente en adultos, sobre todo en hombres, asociada a incursión en áreas boscosas, por trabajo, deporte o por costumbre de acampar, pero también se ha descrito en niños de áreas rurales y urbanas (5, 6, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 31, 33).

Signos y Síntomas

Las manifestaciones clínicas generales son comunes a otras enfermedades, de allí que inicialmente se confunda con una virosis. Se inicia con fiebre mayor de 38°C que se incrementa rápidamente en 1 o 2 días a 40°C o más, con poca respuesta a antipiréticos, acompañados con cefalea de leve a severa, malestar, fatiga, dolores musculares y articulares, escalofríos, sudoración, náuseas o vómitos y anorexia de ligera a severa (6, 11, 13, 16, 20, 25, 26, 28).

Síntomas respiratorios son comunes incluyendo tos y dificultad respiratoria y otras complicaciones (5, 10, 11, 14, 15, 16, 18, 20). Las erupciones máculo-papulares son frecuentes en niños (5, 16, 20, 21, 23, 33) menos frecuentes en adultos, algunas veces pueden ser petequiales (10, 16, 20, 23, 24, 33). Faringitis puede estar presente (16, 20, 21, 23); hepatitis (16, 27); diarrea (14, 16, 20, 36), falla renal (15, 16, 20, 26, 27) e inyección conjuntival (10, 18, 21, 27, 31) se observan con cierta frecuencia. Linfadenopatía (16, 20, 22, 24, 30, 31), hepatomegalia (16, 21, 24, 30) y esplenomegalia (16, 21, 24), pueden ser observados en casos severos. Alteraciones neurológicas pueden ser otras complicaciones presentes (15, 16, 18, 21, 22, 24), en algunos casos con convulsiones (5, 20). Algunos sangramientos pueden ser evidenciados, manifestándose como hemorragia gastrointestinal (10, 11,

14, 26), epistaxis (29) y coagulación intravascular diseminada (CID) (5, 16, 18, 20, 22, 26, 27). Existen otras alteraciones que son rara vez reportadas, como edema de pies y manos en niños [13], edema conjuntival (27) y escrotal (21), pancreatitis (18), disminución del tono muscular de las extremidades (22) e hipotensión (18, 24).

Algunos individuos, tanto niños como adultos, manifiestan complicaciones mayores como shock tóxico [18] y en pocos casos se ha presentado muerte (11, 14, 18).

Hallazgos de laboratorio

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad van acompañadas de cambios en los parámetros hematológicos y de química sanguínea. Es frecuente observar en casos agudos disminución del conteo leucocitario y plaquetario (10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 33), aunque en algunos pacientes no existe leucopenia ni trombocitopenia. Los conteos leucocitarios oscilan entre 1300 y 4000 células/ μl , pero en un caso se presentó conteo de 800 leucocitos/ μl (25). De forma similar los conteos plaquetarios mas bajos fluctúan entre 50.000 y 140.000/ μl , con el reporte menor de 26.000 plaquetas/ μl (25). La anemia es observada con menor frecuencia, sin embargo también es reportada (16, 17, 22, 23, 26, 27); en perros es común observarla en casos crónicos (3) y esa es la

razón para que la ehrlichiosis canina tenga como sinonimia "Pancitopenia tropical canina", por la disminución de todas las células de origen medular.

Algunos autores como Pearce y col. (30), consideran que ésta citopenia es causada por supresión medular, pero otros (12, 23, 27) concluyen que es el resultado del aumento del secuestro o destrucción de las células, al no evidenciarse en todos los casos signos de hipoplasia medular en sus estudios. Hipoplasia medular es reportada por Dumler y col (14) y Hammill y col. (22).

Tal vez la presencia o ausencia de hipoplasia medular en el humano, depende del momento en que la médula ósea es obtenida, como ocurre en caninos, donde en casos agudos la médula es normal o hiperplásica y en casos crónicos hipoplásica como lo reporta Hibler y col., citado por Eng (16). Hammill y col. (22), además de observar hipoplasia, evidenciaron abundantes monocitos fagocitando, eritrocitos, neutrófilos y restos nucleares, lo cual sustenta también el incremento de la destrucción celular. En un estudio realizado por Dumler y col. (12) en 12 pacientes serológicamente positivos a *Ehrlichia canis* con estudio de médula osea, se detectaron ocho casos con hiperplasia mieloide, siete con megacariocitosis, ocho con granulomas, uno con histiocitosis medular, uno con hipoplasia mieloide, uno con hipoplasia pancelular y dos con médula osea normal. Otros hallazgos de estos

estudios fué el encontrar en cuatro casos eritrofagocitosis, en dos plasmocitosis y en tres agregados linfoides. Siete de estos 12 pacientes habian recibido terapia antibiótica específica previa a la aspiración de médula osea.

Las modificaciones hematológicas en médula osea, dan soporte a la hipótesis de que el sistema hematológico es el centro primario del ataque de la ehrlichia en humanos (22).

Maeda y col. (26) realizaron el primer diagnóstico de Ehrlichiosis al observar cuerpos de inclusión o mórulas en linfocitos, neutrófilos y monocitos. La parasitemia era de 1 a 2% en frotis de capa blanca; la microscopía electrónica de células parasitadas permitió un mejor estudio de las ehrlichias. Otros autores citan haber observado morúlas en sangre con el microscopio de luz (15, 24, 33), pero en la mayoría de los casos no son observadas. Las ehrlichias que infectan granulocitos y plaquetas son facilmente observables en casos agudos, no así las que infectan monocitos, ya que son leucocitos que se encuentran en escasa cantidad en sangre (32). Al microscopio de luz las ehrlichias pueden ser observadas en tres estados de desarrollo: cuerpos elementales, cuerpos iniciales y mórulas (Fig. 1) como lo describe Nyindo y col, citado por McDade (28) y Arraga (3), pero es mucho más fácil la identificación de las mórulas. Las mórulas de *Ehrlichia chaffeensis* al igual que las de *Ehrlichia canis* estan formadas hasta por 40 o más cuer-

pos elementales, unidos tan intimamente que no es facil diferenciarlos uno de otro (7, 8). También se han podido observar mórulas en médula osea (22) y en líquido cefalorraquídeo (15).

A la observación microscópica se pueden evidenciar ciertos cambios en algunas células hematológicas, tal como atipicidad de linfocitos (12, 23, 26, 27, 36) y plaquetas (36) sobre todo, plaquetas en gran tamaño. En perros la *Ehrlichia canis* causa eritrofagocitosis y leucofagocitosis (3, 12, 21), lo cual en humanos es citado a nivel de médula ósea (12, 22).

Con mucha frecuencia en ehrlichiosis se puede demostrar incremento de enzimas tales como ALT, AST y LDH que son usadas como indicadores de alteraciones hepáticas (10, 11, 14, 16, 22, 24, 26, 27, 30, 33), en algunos casos asociados a hiperbilirrubinemia (14, 16). Otros autores han asociado el incremento de AST con el de CPK (22, 26, 27) en pacientes con dolores musculares y pérdida de tono muscular.

El incremento de los valores de creatinina (11, 15, 16, 20, 26, 27, 30), con el del BUN o nitrógeno ureico [14,15,16] y alteraciones en el exámen de orina, sobre todo en lo relativo a hematuria y cilindruria (26, 27, 29) son indicadores de insuficiencia renal aguda.

En pacientes con alteraciones neurológicas, la presencia de pleocitosis con aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (10, 14, 16, 21, 24, 26, 27) y la ausencia de crecimiento de microorganismo al-

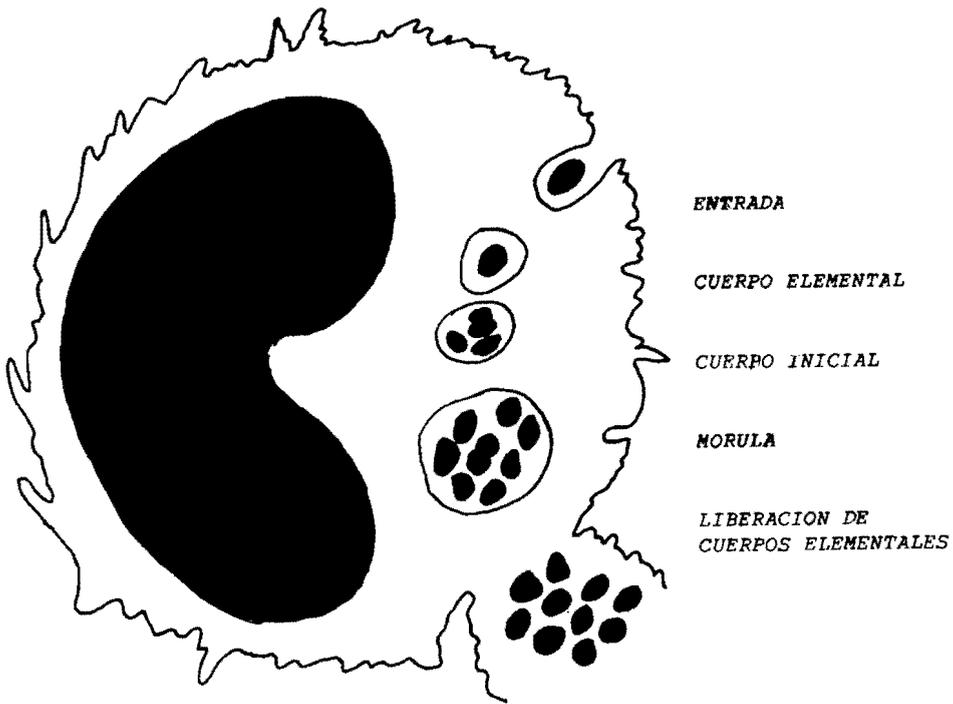


Fig. 1.: Representación esquemática de los diferentes estados de división de las ehrlichias en las células infectadas.

guno, en cultivos anaeróbicos y aerobios, debe llevar a tomar en cuenta la ehrlichiosis como causa probable de la enfermedad presente.

También puede presentarse consumo de factores de coagulación, evidenciables por prolongación del tiempo de protrombina (10) y más comunmente del tiempo de tromboplastina parcial y de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF), lo cual lleva a un Coagu-

lación Intravascular Diseminada (5, 16, 18, 20, 22, 26, 27).

Diagnostico de la enfermedad

La sintomatología clínica y el antecedente de picaduras de garrapatas en el caso de Maeda y col. (26), llevaba a pensar que se trataba de una rickettsia, pero la serología resultó negativa para todas las conocidas tal como fiebre de las monta-

ñas rocosas y fiebre \mathcal{G} ; también fueron descartados 20 serotipos de leptospira. Por los hallazgos estructurales compatibles con una rickettsia, casi 2 meses después se realizó una prueba de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), usando los sueros obtenidos durante la enfermedad y un panel de antígenos de ehrlichias animales (*E. canis*, *E. equi* y *E. risticii*) y de *E. sennetsu*, una ehrlichia humana causante de una enfermedad semejante a mononucleosis que se ha descrito solo en Japón.

Para la prueba de inmunofluorescencia se utiliza un suero agudo y uno convalesciente y se espera obtener al menos un incremento de cuatro veces el título inicial o una disminución en los mismos para considerarlo positivo (7, 8). El paciente reportado por Maeda y col. (26) obtuvo un título máximo de 1:640 para *E. canis* en la fase aguda y luego comenzó a disminuir manteniéndose en 1:40 hasta los 6 meses después de la enfermedad.

Con ésta experiencia, posteriormente el antígeno de *E. canis* fue usado para el diagnóstico serológico con la técnica del IFI. El antígeno inicialmente se obtenía por cultivos de la rickettsia en monocitos caninos, pero luego se cultivó con éxito en una línea celular conocida como DH82 (7, 8).

Por muchos años se reportó la ehrlichiosis en humanos como causada por *E. canis* u otro organismo parecido, hasta que se logró aislar de una de 23 muestras de sangre de soldados del Fuerte Chaffe, quienes mostraban la sintomatología descri-

ta [8]. Una vez cultivada se hicieron estudios de microscopía electrónica, que resultaron semejantes, a los anteriormente realizados (26) y a los realizados en caninos positivos (7, 28, 32).

El método de IFI, usando antígeno de *E. chaffensis* o de *E. canis*, es bastante exacto, pero se deben obtener dos muestras de suero, separadas una de otra por un mínimo de 15 días. Esta técnica es utilizada para confirmar el diagnóstico, pero no debe esperarse por ella para iniciar un tratamiento.

Los estudios de secuencia de DNA de *E. chaffensis* y de otras ehrlichias, utilizando Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), realizados en el Centro para Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, demostraron que la *E. chaffensis* era diferente a la *E. canis* (2), pero que existe una relación de similitud de 98.7% (8). Esta prueba de PCR se realiza con sangre completa, recolectada usando EDTA como anticoagulante (1, 2); también se puede realizar en líquido cefalorraquídeo y en médula ósea (15).

Se han reportado pocos casos de muerte en pacientes afectados por ehrlichiosis. En algunos tejidos obtenidos durante la necropsia se han detectado mórulas de ehrlichias, sobre todo en células mononucleares (11, 14). Maeda y col. (26) observaron mórulas de ehrlichias en mononucleares y en neutrófilos y posteriormente se demostraron anticuerpos para *E. canis*. Sin embargo, posiblemente las mórulas que se presentaban en neutrófilos fueran

diferentes a las que contenían los monocitos y linfocitos. Esta presunción tiene como base los hallazgos de Chen y col (6), quienes identificaron especies de ehrlichias granulotrópicas. En efecto ellos reportan seis pacientes con una enfermedad febril, asociada con picaduras de garrapatas en la mayoría de los casos, que se acompañaba por mórulas en el citoplasma de granulocitos. Dos de los pacientes murieron, y el estudio ultraestructural de granulocitos de bazo, demostró la presencia de organismos característicos de ehrlichia. Al no poder cultivar los organismos, los investigadores decidieron utilizar la técnica de PCR para determinar la secuencia del DNA, y para compararlo con la secuencia de otras especies de ehrlichias humanas y animales. Hasta la fecha las ehrlichias que afectan mononucleares se han nombrado como *E. sennetsu* y *E. chaffeensis* en el hombre, *E. canis* en caninos y *E. risticii* en caballos; las que afectan polimorfonucleares son la *E. phagocytophilia* en rumiantes, la *E. ewingii* en caninos y la *E. equi* en caballos. También existe una ehrlichia plaquetaria que se denomina *E. platys* la cual produce la trombocitopenia cíclica en perros (3, 12, 31). Con el estudio genómico la nueva especie fué similar a *E. phagocytophilia* en el 99,9%, a *E. equi* en el 99,8%, y similar a *E. platys* en 98,2%, mientras que a *E. chaffeensis* y *E. canis* lo fue en 92,5% y en un 92,2% a *E. ewingii*. Las otras especies distaban mucho de las ya mencionadas. La prueba de IFI con

antígeno de *E. chaffeensis* resultó negativo. Se concluyó que la enfermedad causada por esta nueva especie debiera llamarse "ehrlichiosis granulocítica humana" y cada día se tienen mas bases para pensar en una zoonosis transmitida por garrapatas (6), aunque no se pueden descartar otros vectores.

Dumler y col. (11) utilizaron la técnica de Inmunoperoxidasa, marcada con avidina-biotina, para evidenciar ehrlichias en cortes de tejido de un paciente muerto, quien en su suero convaleciente, mostraba títulos de 1:4096 para *E. canis* por la técnica de IFI. Se observaron mórulas de ehrlichias en los cordones y senos esplénicos, hojas linfoides, periarteriolas esplénicas, sinusoides hepáticos, nódulos linfáticos, microvasculatura pulmonar, médula osea, riñón y epicardio. En tejidos similares se ha demostrado la presencia de *E. chaffeensis* utilizando la técnica de anticuerpos monoclonales especie-específico (37). Los autores citan que ésta técnica es mucho mas específica y sensible que la de anticuerpos policlonales para detectar *E. chaffeensis* en tejidos, ya que no existen reacciones cruzadas con *E. canis*, *E. risticii*, *E. sennetsu*, *Crowdia ruminantium* y otras rickettsias o patógenos intracelulares de importancia humana detectados por IFI. Se considera que es un método específico y rápido para el diagnóstico de algunos casos de ehrlichiosis humana (37).

Diagnostico Diferencial

La utilización de técnicas de laboratorio que demuestren la presencia de los microorganismos o de los anticuerpos en contra de las ehrlichias específicas, son de gran importancia, ya que la sintomatología clínica es muy variable y común a otras entidades clínicas; de allí que la enfermedad sea confundida con mucha frecuencia.

El primer diagnóstico a considerar en los casos reportados en USA es el de Fiebre de las Montañas Rocosas (RMF) (6, 13, 16, 17, 20, 24, 25, 26, 30, 33, 35) o en líneas generales Rickettsiosis (6, 16, 22, 35, 36), por el hecho de la picadura o exposición a garrapatas y las manifestaciones clínicas comunes. En la medida que las complicaciones se presentan y la serología o los cultivos para evidenciar otros agentes causales fallan, la decisión sobre el diagnóstico es mucho más difícil.

En los casos con alteraciones neurológicas severas los diagnósticos pueden ser meningitis o meningococemia (17, 21), en casos de Síndrome de Shock Tóxico el primer diagnóstico es una infección por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*, lo cual queda descartado ya que los cultivos resultan negativos (18). Otros diagnósticos a considerar son Leucemia o Linfoma (17, 27), Leptospirosis (21), Mononucleosis (36), Brucelosis (36), y aquellos con síntomas generales pueden ser considerados como influenza (24, 29). En niños algunos

casos pueden ser diagnosticados como síndrome de Kawasaki (31). En ocasiones la sintomatología común lleva a diagnósticos serológicos de infección simultánea con *Ehrlichia spp* y *Borrelia burgdorferi*, el agente causal de la enfermedad de Lyme (5, 27).

Tratamiento

La mayoría de los autores están de acuerdo que al igual que en animales, en pacientes adultos los antibióticos de elección son los del grupo de las tetraciclinas; sin embargo no se llega a esta misma conclusión cuando se trata de niños (34). De la revisión realizada se puede resumir que las tetraciclinas o sus análogos pueden ser usados en adultos por 10-14 días, siendo bastante efectiva la doxiciclina (19). Está es usada a dosis de 100 - 200 mg, dos veces al día vía oral o intravenosa (14, 18, 24, 26, 27). La tetraciclina ha sido usada a dosis de 500 mg; 4 veces al día, vía oral (18, 27). En un caso reportado por Farrin y col. (27), donde los anticuerpos se mantenían elevados y simultáneamente también resultaba positiva una serología para la enfermedad de Lyme, aún sin sintomatología expresa, se sospechó de un caso crónico de ehrlichiosis y la terapia con tetraciclina se mantuvo por 4 semanas.

El cloranfenicol ha sido reportado por algunos investigadores (11, 18, 26, 27), usando en adultos a dosis de 1 g cada 6 horas, vía intravenosa por 3 a 10 días. En dos

de los casos el tratamiento fué mantenido por 3 días y al no observar una buena respuesta fue sustituido por doxiciclina (26, 27) y en un tercer caso (11), un individuo fué tratado solo por 3 días, ya que presentaba muchas complicaciones y murió. En otros dos reportes se obtuvo recuperación usando este antibiótico por 6 y 10 días (18).

En niños se reporta el uso de tetraciclina, 250 mg, vía oral 4 veces al día por 4 a 7 días (17, 20, 23). Estos niños tenían edades comprendidas entre 7 y 11 años. El cloranfenicol ha sido usado en niños de edades comprendidas entre 2 y 10 años (17, 18, 19, 21, 23), a dosis de 100mg/Kg/día intravenoso por 3 días (17), 80/mg/día divididos en 4 dosis/día por 8 días (21) y en dosis aún menor 50mg/Kg/día (19). Otros autores no citan dosis, pero mantuvieron el tratamiento por 10 a 14 días (18). Sandford (34), en su artículo sobre Ehrlichiosis, un dilema diagnóstico y terapéutico en niños dice textualmente: "Dado nuestro presente estado de conocimiento, o mas exactamente la falta de conocimiento para seleccionar la terapia en casos sospechosos o probados de Ehrlichiosis en niños, los clínicos se encuentran ante escoger la doxiciclina por 5 a 7 días con un riesgo mínimo de pigmentación dentaria o usar cloranfenicol con su raro, pero potencial riesgo, de que se produzca anemia aplástica. La mayoría de los "expertos", recomiendan el cloranfenicol".

Después de iniciado el tratamiento la fiebre cede en 24 a 48

horas o en un tiempo menor (17). Fishbein y col. (20) observaron que el uso de tetraciclinas producía desaparición de la fiebre del paciente antes (media= 2 días) que en los casos donde se usó cloranfenicol (media= 3 días). De igual manera los pacientes hospitalizados tratados con tetraciclina o cloranfenicol se recuperaban mas rápido que los tratados con otros antibióticos.

Aunque muchos reportes indican que el uso de la terapia con uno u otro antibiótico es necesario y que su no uso trae como consecuencia muchas complicaciones, existen también reportes sobre mejorías sin necesidad de usar antibióticos, o sea curaciones espontáneas, solo a expensas del sistema inmunológico del individuo, igual que ocurre en animales (19, 29, 30).

En la revisión realizada observamos tres casos (2 niños y 1 adulto) donde se aplicó al inicio del estado febril, Trimetoprim-sulfametoxazol. Casualmente los tres mostraron alteraciones neurológicas, con convulsiones, pleocitosis e incremento de las proteínas del líquido cefalorraquídeo, uno de ellos desarrollando CID (5, 10, 21). Fueron casos complicados de ehrlichiosis. Según Sandford (34), este antibacteriano ha sido usado como una alternativa en vez de tetraciclina, en niños que sufren de brucelosis y de Fiebre Tifoidea resistente a ampicilina y cloranfenicol, pero que el es no solo infectivo, sino que causa efectos perniciosos en infecciones rickettsiales.

La gran mayoría de los casos reportados de ehrlichiosis humana se han recuperado. Algunos casos han mostrado persistir por mayor tiempo, por lo cual se piensa que pudieran ser casos crónicos (14, 28) y otros han terminado en muerte tanto en niños (18), como en adultos (11, 14).

Fishbein y col. (20) en un estudio epidemiológico de 237 pacientes positivos por serología a *E. canis* o a *E. chaffeensis* observaron que el 60,8% de los pacientes fueron hospitalizados; y que cuando ellos eran tratados con tetraciclinas o cloranfenicol se recuperaban en un menor tiempo que cuando se usaba otro antibiótico.

Solo tres de 49 pacientes ambulatorios tratados con tetraciclinas tuvieron que ser hospitalizados. La severidad de la enfermedad estuvo relacionada con la edad del paciente, lo tardío de su visita al médico y el tiempo de inicio de la terapia específica.

En aquellos pacientes que murieron los hallazgos anatómopatológicos según Dumler y col., citados por Barton (6), son: hemorragia gastrointestinal, neumonitis intersticial leve, infiltrados linfocitocitarios perivasculares en pulmones, hígado, riñones y corazón, hiperplasia medular, necrosis hepática focal con hiperplasia de células de Kupffer y eritrofagocitosis.

SUGERENCIAS

Es necesario que el gremio médico este atento a la aparición de casos clínicos febriles, exantemáticos o no, que no respondan a la terapia antibiótica más usada en la actualidad. De igual manera a las complicaciones de enfermedades que son comunes en niños y adultos en nuestro medio, que por lo general ceden con terapia de mantenimiento o soporte, ya que algunos de esos casos pudieran ser Ehrlichiosis.

AGRADECIMIENTO

A la Facultad de Ciencias Veterinarias de LUZ y al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de LUZ (CONDES) por el apoyo brindado a mis actividades de Investigación.

ABSTRACT

Human ehrlichiosis. Review.

Arraga-Alvarado, C. (Unidad de Investigaciones Clínicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad del Zulia, Apartado 15252, Maracaibo, Venezuela). *Invest Clin* 35(4): 209-222, 1994.

Keys words: Human ehrlichiosis, *Ehrlichia chaffeensis*

Human ehrlichiosis is a newly recognized tick-borne disease. Since 1935 *Ehrlichia canis* has been known as a cause of illness in dogs and other canine species, and for a

few years it was related with human disease. In 1990, *Ehrlichia chaffeensis* was isolated from a man suspected of having ehrlichiosis. Partial sequencing of the rRNAs from the human isolate and *E. canis*, indicated that they are 98.7% related. More recently (May 1994) an "human granulocytic ehrlichiosis" have been reported in USA. PCR amplification and sequencing of 16S rDNA, showed that the human isolate was virtually identical to those reported for *E. phagocytophila* y *E. equi*, organisms that cause ehrlichiosis in ruminant and in horses. Most patients shows fever, headache, malaise, nausea or vomiting, anorexia and in a minority of cases rash is present. Some of them have complications such as pulmonary infiltrates, gastrointestinal problems, renal dysfunction or failure, hepatoesplenomegaly, neurologic abnormalities, DIC and some times death. Leucopenia, thrombocytopenia and elevated liver enzyme values have been common findings. Tetracycline and cloramphenicol have been using in adults and children as specific therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ANDERSON-BURT E., DAWSON J.E., JONES D.C., WILSON K.H.: *Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis. J Clin Microbiol 29 (12):2838-2842, 1991.
- 2- ANDERSON B.E., SUMNER J.W., DAWSON J.E., TZIANABOS T., GREENE C.R., OLSON J., FISHBEIN D., OLSEN R.M., HOLLOWAY B.P., GEORGE EDWIN H. and AZAD ABDU F.: Detection of the etiologic agent of human ehrlichiosis by Polymerase Chain Reaction. J Clin Microbiol 30(4):775-780, 1992.
- 3- ARRAGA-ALVARADO C.: Ehrlichiosis Canina en Maracaibo, estado Zulia, Venezuela. Reporte de 55 casos. Revista Científica, Universidad del Zulia-Venezuela. II (2):30-40, 1992.
- 4- ARRAGA-ALVARADO C., FINOL G., PARRA O., RIQUELME M., SAVEDRA A.: Ehrlichiosis Equina en Maracaibo, estado Zulia, Venezuela. Reporte de 232 casos. Revista Científica, Universidad del Zulia, Venezuela. II(2):41-52, 1992.
- 5- BARTON L.L., DAWSON J.E., LETSON W., LUISIRI A., SCALZO A.J.: Simultaneous Ehrlichiosis and Lyme disease. Pediatr Infect Dis J 9(2):127-129, 1990.
- 6- CHEN SHENG, M., DUMLER S.J., BAKKEN J.S., WALKER D.H.: Identification of a Granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of Human Disease J Clin Microbiol 32(3):589-595, 1994.
- 7- DAWSON J.E., RIKIHISA Y., EWING S.A., FISHBEIN D.B.: Serologic diagnosis of human ehrlichiosis using two *Ehrlichia canis* isolates. J Infect Dis 163(3):564-567, 1991.

- 8- DAWSON J.E., ANDERSON B.E., FISHBEIN D.B., SANCHEZ J.L., GOLDSMITH C.S., WILSON K.H. and DUNTLEY W.: Isolation and characterization of an *Ehrlichia* sp from a patient diagnosed with human ehrlichiosis. J Clin Microbiol 29(12):2741-2745, 1991.
- 9- DAWSON J.E., CHILDS J.E., BIGGIE K.L., MOORE CH., STAIK-NECHT D., SHADDOCK J., BOUSEMAN J., HOFMEISTER E., OLSON J.G.: White-tailed deer as a potential reservoir of *Ehrlichia* spp. J of Wildlife Dis 30(2):162-167, 1994.
- 10- DIMMITT D.C., FISHBEIN D.B., DAWSON J.E.: Human ehrlichiosis associated with cerebrospinal fluid pleocytosis: A case report. Amer J Med 87:677-678, 1989.
- 11- DUMLER S.J., BROUQUI P., ARONSON J., TAYLOR J., WALKER D.H.: Identification of ehrlichia in human tissue. New Engl J Med 325(15):1109-1110, 1991.
- 12- DUMLER S.J., DAWSON J.E., WALKER D.H.: Human Ehrlichiosis: Hematopathology and immuno histologic detection of *Ehrlichia chaffeensis*. Human Pathology 24(4):391-396, 1993.
- 13- DUMLER S.J., WALKER D.H.: Human Ehrlichiosis. Current Opinion in Infectious Diseases. 4:597-602, 1991.
- 14- DUMLER S.J., SUTKER W.L., WALKER D.H.: Persistent infection with *Ehrlichia chaffeensis*. Clin Infect Dis 17(11):903-905, 1993.
- 15- DUNN B., MONSON T., DUMLER S., MORRIS C., WESTBROOK A., DUNCAN J.L., DAWSON J.E., SIMS K.G., ANDERSON B.E.: Identification of *Ehrlichia chaffeensis*: Morulae in cerebrospinal fluid mononuclear cells. J Clin Microbiol 30(8):2207-2210, 1992.
- 16- ENG T.R., HARKESS J., FISHBEIN D.B., DAWSON J.E., GREENE C.N., REDUS M.A., SATALOWICH F.T.: Epidemiologic, Clinical and Laboratory findings of human ehrlichiosis in the United States, 1988. JAMA 262(17):2251-2258, 1990.
- 17- EDWARDS M.S., JONES J.E., LEASS D.L., WHITMORE J.W., DAWSON J.E. and FISHBEIN D.B.: Childhood infection caused by *Ehrlichia canis* or a closely related organism. Pediatr Infect Dis J 7(9):651-654, 1988.
- 18- FICHTENBAUM C.J., PETERSON L.R., WEIL G.J.: Ehrlichiosis presenting as a life-threatening illness with features of the toxic shock syndrome. Amer J Med 95:351- 357, 1993.
- 19- FISHBEIN D. S., SAWYER L. A., HOLLAND C. J.: Unexplained febrile illnesses after exposure to ticks. JAMA 257:3100-3104, 1987.
- 20- FISHBEIN D.B., DAWSON J.E., ROBINSON L.E.: Human ehrlichiosis in the United States, 1985 to 1990. Ann Intern Med 120(9):736-743, 1994.
- 21- GOLDEN S.E.: Aseptic meningitis associated with *Ehrlichia canis* infection. Pediatr Infect. Dis J 8(5):335-336, 1989.
- 22- HAMMILL W.W., WILSON M.B., REIGART J. ROUTH, FLICK J.T.,

- LAVER J.: Ehrlichia canis infection in a child in South Carolina. Clinical Pediatrics 31(7):432-434, 1992.
- 23- HARKESS J.R., EWING S.A., BRUMIT T., METTRY C.R.: Ehrlichiosis in children. Pediatrics 87(2):199-203, 1991.
- 24- HARKESS J.R., STUCKY D., EWING S.A.: Neurologic abnormalities in a patient with human ehrlichiosis. Southern Medical Journal 83(11):1341-1343, 1990.
- 25- HARKESS J.R.: Ehrlichiosis. Infect Dis Clinics of North America 5(1):37-51, 1991.
- 26- MAEDA K., MARKOWITZ N., HAWLEY R.C., RISTIC M., COX D., Mc DADE J.E.: Human infection with Ehrlichia canis a leukocytic rickettsia. New Engl J Med 316(14):853-316, 1987.
- 27- MANIAN F., WEIDNER J., COSTELLO J., FISHBEIN D. B., DAWSON J.E.: Human ehrlichiosis. Missouri. Medicine 86(10):691- 695, 1989.
- 28- MORRAIS D., DAWSON J.E., GREENE C., FILIPE A., GALHARDAS L.C., BACELLAR F.: First European case of ehrlichiosis. The Lancet Vol 338: Sept 7, 1991.
- 29- Mc DADE J.E.: Ehrlichiosis - A disease of animals and humans. J Infect Dis 161:609-617, 1990.
- 30- PEARCE C., CONRAD M.E., NOLAN P.E., FISHBEIN D.B., DAWSON J.E.: Ehrlichiosis a cause of bone marrow hypoplasia in humans. Am J Hematol 28:53-55, 1988.
- 31- RATHORE M.H., BARTON L.L., DAWSON J.E., REGNERY R.L., AY-OUB E.M.: Ehrlichia chaffeensis and Rochalimaea antibodies in Kawasaki. Disease. J Clin Microbiol 31(11):3058-3059, 1993.
- 32- RIKIHISA Y.: The Tribe Ehrlichieae and Ehrlichial diseases. Clin Microbiol Reviews 4(3):286-308, 1991.
- 33- ROHRBACH B.W., HARKESS J.R., EWING S.A., KUDLAC J., McKEE G.L., ISIRE G.R.: Epidemiologic and clinical characteristics of persons with serologic evidence of E. canis infection. Amer J Pub Health 80(4):442-445, 1990.
- 34- SANFORD J.P.: Human ehrlichiosis: A therapeutic and diagnostic dilemma in children. Infections in Medicine 5:18-20, 1993.
- 35- SILBERG S.L., BISONNI R., PARKER D., LAWRENCE CH. H., HUNT L.: Human ehrlichiosis-An overview. J Okla State Med Assoc 86:124-127, 1993.
- 36- UHAA I.J., MACLEAN D.J., GREENE C.R., FISHBEIN D.B.: A case of human ehrlichiosis acquired in Mali: Clinical and laboratory findings. Am J Trop Med Hyg 46(2):161-164, 1992.
- 37- YU X., BROUQUI P., DUMLER J., STEPHEN, RAOULT D.: Detection of Ehrlichia chaffeensis in human tissue by using a species specific monoclonal antibody. J Clin Microbiol 31(12):3284-3288, 1993.