

11227
41



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

HEPATITIS SALMONELOSICA:

HALLAZGOS CLINICOS E HISTOPATOLOGICOS Y
LOCALIZACION DE ANTIGENOS DE SALMONELLA
EN EL HIGADO.

TESIS

Para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

JUAN JOSE CALVA MERCADO

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over a horizontal line.

México, D. F.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Esta Tesis se realizó en el Departamento de Infectología del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", bajo la -- dirección del Dr. Guillermo Ruiz-Palacios .

2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

" El hombre se siente en buen estado de salud y tal es la salud - cuando mas que normal - es decir adaptado al - medio ambiente y a sus exigencias - se siente normativo, apto para seguir nuevas normas de vida " .

GEORGES CANGUILHEM

(En: "Lo Normal y lo Patológico" , 1943)

" Los intelectuales se mueven en la cultura como peces en el agua. Pero, como los peces, no ven el agua en la que nadan... "

LOUIS ALTHUSSER

(En: "Curso de Filosofia para Científicos", 1974) .

B

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	Página
INTRODUCCION -----	5
MATERIAL Y METODOS -----	7
RESULTADOS -----	10
DISCUSION -----	13
TABLAS -----	17
BIBLIOGRAFIA -----	22

INTRODUCCION

Es bien sabida la participación del Sistema Retículoendotelial (SRE) incluyendo a las placas de Peyer, la médula ósea y el hígado, en la septicemia por Salmonela (1, 2, 3). No obstante, las manifestaciones de daño hepático en la Fiebre Tifoidea raramente son puestas en consideración, siendo escasa la información acerca de su frecuencia, tipo, cambios histopatológicos y patogenia (4, 5, 6).

Con el objeto de entender mejor la hepatopatía durante la infección por Salmonela, se estudió a un grupo de 31 enfermos con septicemia por este germen, analizándose sus anormalidades clínicas, en las pruebas de función hepática y la histopatología de sus biopsias de hígado.

Además, se investigó la localización de los antígenos de la Salmonela mediante el uso de la técnica de inmunofluorescencia indirecta en el tejido hepático. Consideramos útil esta información como un intento para definir si -



el daño al hígado en la Fiebre Tifoidea es debido a la ----
presencia y multiplicación de la enterobacteria dentro de la
glándula , o si bien, es mediado por endotoxinas liberadas -
de otros sitios y llevadas al hígado a través del torrente -
sanguíneo (7) .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

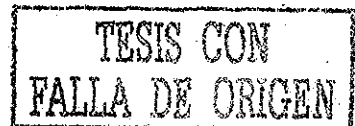
MATERIAL Y METODOS

Población de estudio . - Se seleccionaron 31 enfermos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Uno o más hemocultivos positivos a Salmonela.
- 2) Cuadro Clínico compatible con bacteremia (fiebre, escalofríos y ataque al estado general) y,
- 3) Determinación de Pruebas de Función Hepática durante el curso clínico de la septicemia, excluyéndose a todos aquellos pacientes con daño hepático previo.

Histopatología . - Se incluyeron al estudio las biopsias hepáticas de ocho enfermos. El tejido hepático se fijó con formalina al 10%, se incluyó en parafina, se cortó y se observó al microscopio de luz después de teñirse con hematoxilina y eosina.

Los cambios morfológicos se clasificaron como --



sigue :

- 1) Cambios en el Sistema Retículo-endotelial (SRE); como :
hiperplasia de las células de Kupffer y eritrofagocitosis.
- 2) Cambios de tipo inflamatorio ; como : infiltrado inflamatorio en espacios porta, granulomas intralobulillares, focos de inflamación aguda y necrosis, congestión y dilatación de sinusoides, colestasis e inflamación difusa.
- 3) Cambios degenerativos del hepatocito ; como : esteatosis, degeneración acidófila, tumefacción turbia, desarreglo de láminas y picnosis.
- 4) Cambios regenerativos del hepatocito ; como: binucleación y mitosis.

Estudio con inmunofluorescencia . - Los cortes de --
tejido hepático obtenido por biopsia se tiñeron con la técnica
de inmunofluorescencia indirecta (8).

Se usó , como anticuerpo primario, una IgG de co-
nejo anti-antígeno "O" (somático) polivalente. Esta immuno--
globulina se obtuvo de un suero hiperinmune de conejo ----

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

inmunizado en contra de antígenos somáticos provenientes -
de seis diferentes serotipos de Salmonela. Las gammaglobu-
linas de este suero se precipitaron con una solución satura-
da de sulfato de amonio y posteriormente se purificó la ---
IgG usando una columna de cromatografía de intercambio --
iónico.

Como anticuerpo secundario, se utilizó inmunoglobu-
lina de cabra anti IgG de conejo, conjugada con isotiocianato
de fluoresceína.

El tejido hepático así teñido se observó con un ---
microscopio Zeiss de luz ultravioleta, usándose como contro-
les un corte de tejido hepático proveniente de un enfermo -
con septicemia por una enterobacteria diferente a Salmonela,
así como tejido de un sujeto con biopsia hepática normal; -
mostrando ambas ausencia de fluorescencia inespecífica .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Datos Clínicos y de Laboratorio

La edad promedio de la población estudiada fué de 25 años (con un rango de 13 a 42 años), 16 fueron hombres y 15 mujeres. Solo dos enfermos cursaban además con --- alguna enfermedad crónica de base : uno era diabético y -- el otro tenía insuficiencia renal terminal. En el 65% de -- los enfermos (21 de los 31) hubo alguna evidencia clínica - o de laboratorio de daño hepático. En 8 casos(26%) hubo - ictericia, hepatomegalia en 11(35.3%) y uno o ambos signos en 14 pacientes (45%) (Tabla 1). El tiempo promedio entre la aparición de fiebre y la ictericia fue de 14 días (con un rango de 1 a 28 días).

La bilirrubina sérica total estuvo elevada en ---- 11 casos, 35.5% (de 1.5 a 10mg/dl), la fosfatasa alcalina sérica en 14, 45% (de 70 a 480 UI/L) y las transaminasas en suero (T. glutámico-pirúvica y T. glutámico-oxaloacé--

tica) en 20 , 64.5% (de 60 a 640 U.I./L) (Tabla 2). El ---- tiempo promedio de normalización de estas pruebas fué de 45 días (de 16 a 75 días).

La serotipificación de la Salmonela aislada en sangre fué hecha en 20 casos: quince correspondieron al Tipo D (S. typhi), tres al tipo A (S. paratyphi), una al Tipo B -- (S. typhimurium) y una al Tipo E (S. anatum).

De los 21 enfermos con evidencia clínica o de laboratorio de daño hepático, 18 estaban afebriles y con ---- Pruebas de Función Hepática normales después de algunos días de tratamiento antimicrobiano. En dos, hubo recaída - clínica cuatro días después de completar la antibiotico-terapia. Un enfermo falleció por perforación intestinal y choque séptico. En 9 pacientes el cuadro febril se complicó - con alguna de las siguientes manifestaciones graves de la Fiebre Tifoidea: sangrado de tubo digestivo, choque séptico, pancitopenia, colecistitis, aborto y coagulación intravascular diseminada.

Histopatología :

En las ocho biopsias hepáticas examinadas, se --- encontraron cambios reactivos del SRE en todas excepto una, cambios inflamatorios de tipo focal en las ocho, cambios - degenerativos del hepatocito en siete y en tres, cambios -- regenerativos celulares. En ninguna hubo inflamación difu-- sa (Tabla 3).

Estudio de inmunofluorescencia :

En todas las ocho biopsias se observaron bacilos - intactos fluorescentes distribuidos en todo el parénquima -- del hígado, en un número promedio de 4 a 6 bacterias por campo microscópico (1,000 X). En ocasiones había acúmu- los de bacilos teñidos específicamente con fluoresceína en las márgenes de los espacios porta.

DISCUSION

En los últimos diez años han aparecido reportes de casos aislados de Fiebre Tifoidea complicada con hepatitis (9,10) así como cinco revisiones de grupos de enfermos con hepatopatía durante el curso de la septicemia por Salmonela (11, 12, 13, 14, 15).

En el presente estudio se encontró que en casi la mitad de los pacientes con Fiebre Tifoidea examinados ---- mostraron alguna manifestación clínica de hepatitis y en dos tercios de ellos, anormalidades en las pruebas de función hepática.

Este hallazgo común de daño hepático durante la -- infección por Salmonela también se reporta en las casufísticas realizadas en Turquía (11), Vietnam (12), Marruecos --- (13) y en Sri-Lanka (14) (Tabla 4). Así mismo, algunos de estos autores reportan cambios histopatológicos en las ---- biopsias hepáticas hasta en un 90 (13) y 100 % (11,12) de -

los sujetos estudiados (Tabla 5).

Nuestros hallazgos sugieren que la Hepatitis Salmonelósica puede ser una manifestación temprana de la enfermedad, que no siempre se relaciona con un retardo en el inicio de terapia antimicrobiana específica y que se presenta en sujetos no inmunocomprometidos. Además, que este daño hepático durante la Fiebre Tifoidea no necesariamente se relaciona con un mal pronóstico en la evolución del proceso infeccioso.

Desde el punto de vista microscópico, los cambios histológicos del hígado generalmente se consideran como inespecíficos (12,14). En contraste, nuestras observaciones apoyan la idea de la existencia de un patrón morfológico relativamente común en la biopsia hepática durante la septicemia por Salmonela y que consiste en la presencia simultánea de reactividad del SRE, de cambios inflamatorios focales (principalmente granulomas, inflamación aguda e infiltración mononuclear en espacios porta) y de diversas

manifestaciones estructurales de degeneración y regeneración del hepatocito. Este patrón morfológico pudiera ----- también ser específico de la Hepatitis Salmonelósica, a -- reserva de investigar lo que ocurre en el hígado de enfermos con otras infecciones que también involucran en forma importante al SRE , como son la Brucelosis, la Tularencia, etc.

Por otra parte, es de interés mencionar el ----- hallazgo frecuente, en las biopsias examinadas en nuestro estudio, de eritrofagocitosis, fenómeno que previamente solo se ha reportado que ocurre a nivel intestinal (16). Además, Ridaura (15) observó que el 21% de un grupo de enfermos - de la epidemia por Salmonela resistente a Cloramfenicol - en 1972 , tenían manifestaciones histológicas en el hígado - de "hepatitis aguda" , con cambios celulares e inflamato-- rios difusos muy similares a los vistos en la hepatitis --- viral; tipo de alteraciones que no encontramos en los su- jetos por nosotros revisados.

Finalmente, los estudios con inmunofluorescencia, en donde se observan bacilos intactos y no antígenos de Salmonela fragmentados o dispersos en el tejido hepático, sugieren que ocurre un fenómeno de atrapamiento y multiplicación abundante de la bacteria completa, en el hígado ; durante la septicemia.

Estos hallazgos implican que en la fisiopatogenia de la hepatitis por Salmonela, durante la bacteremia el microorganismo es capturado y fagocitado por las células del SRE del hígado, en donde resiste los mecanismos bactericidas (17), prolifera y produce el daño hepático a través de la liberación de citotoxinas "in situ" y/o desencadenando reacciones inflamatorias locales (18).

	Num. de casos	%
ICTERICIA	8	26
HEPATOMEGALIA	11	35.5
ICTERICIA Y/O HEPATOMEGALIA	14	45

TABLA 1: Manifestaciones Clínicas de Daño Hepático en 31 enfermos con Fiebre Tifoidea.

	Núm. de Casos	%
ELEVACION DE TRANSAMINASAS	20	64.5
ELEVACION DE FOSFATASA ALCALINA	14	45
ELEVACION DE BILIRRUBINA SERICA TOTAL	11	35.5
ANORMALIDAD EN ALGUNA DE LAS PRUEBAS	21	68

TABLA 2: Anormalidades en las Pruebas de Función Hepática en 31 enfermos con Fiebre Tifoidea.

	Núm. de casos	%
REACTIVOS DEL SISTEMA RETICULOENDOTELIAL	7	87.5
INFLAMATORIOS FOCALES	8	100
DEGENERATIVOS DEL HEPATOCITO	7	87.5
REGENERATIVOS DEL HEPATOCITO	3	37.5

TABLA 3: Cambios Histopatológicos en el Hígado de ocho enfermos con Fiebre Tifoidea.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

SERIE	ICTERICIA	HEPATOMEGALIA	ELEVACION DE TRANSA-MINASAS	ALTERACION EN ALGUNA - DE LAS PFH'S
TURQUIA (16 casos)	0	44	87.5	87.5
SRI-LANKA (92 casos)	8	27	35	---
VIETNAM (15 casos)	27	40	80	93
MARRUECOS (60 casos)	8	6	78	---
PRESENTE (31 casos)	26	35.5	64.5	68

TABLA 4: Alteraciones Hepáticas en Salmoneiosis; Comparación entre 5 estudios (%)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

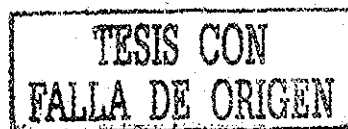
SERIE	REACTIVOS DEL SRE	INFLAMATORIOS FOCALES DIFUSOS	DEGENERATIVOS CELULARES	REGENERATIVOS CELULARES
TURQUIA (16 casos)	18.7	100	81.2	0
VIETNAM (15 casos)	33.3	86.6	80	6.6
PRESENTE (8 casos)	87.5	100	87.5	37.5

TABLA 5 : Cambios Histopatológicos Hepáticos en Salmoneiosis : Comparación entre 3 estudios (%)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Mackaness GB, Blanden RV, Collins FM. Host-----
Parasite Relations in Mouse Typhoid. J Exp Med
1966; 124: 573-83.
2. Blanden RV, Mackaness GB, Collins FM. Mechanisms
of Acquired Resistance in Mouse Typhoid. J Exp --
Med 1966; 124: 585-599.
3. Collins FM, Mackaness GB, Blanden RV. Infection -
immunity in Experimental Salmonellosis. J Exp Med
1966; 124: 601-17.
4. Saphra I, Winter J. Clinical Manifestations of -----
Salmonellosis in Man N Engl J Med 1957; 256: ----
1128- 34 .
5. Hoeprich PD. Infectious Diseases. 2nd ed. Harper
and Row Publishers, 1977.
6. Gulati PD, Saxena SN, Bact D, et al. Changing -----
Pattern of Typhoid Fever. Am J Med 1968; 45: ---
544-8.
7. Nolan JP. Bacteria and the liver. N Engl J Med ---
1978; 299:1069-71.
8. Weir DM. Immunochemistry. 3rd ed. Blackwell ----
Scientific Publications, 1978.



9. Faierman D, Ross FA, Seckler SG. Typhoid Fever Complicated by Hepatitis, Nephritis and ----- thrombocytopenia. JAMA 1972; 221: 60-1.
10. Rao PN, Bhusnurmath SR, Naik SR. Typhoid Fever Manifesting with Haematemesis, Hepatitis and -- Haemolysis. J Trop Med Hyg 1978; 81:146-50.
11. Ayhan A, Goloz A, Karacadag S. The Liver in --- Typhoid Fever. Am J Gastroenterol 1973; 59: 141-6.
12. Diem LV, My TQ, Chi NV, et al. Typhoid Fever - with Hepatitis. J Trop Med Hyg 1976; 79: 25-7.
13. Kabbaj ME, Bernard P, Hachimi AE, et al. ----- Attainte Hépatique au cours de la Fievre Typhoide. Gastroenterol Clin Biol 1979; 3:651-6.
14. Ramachandran S, Godfrey J J, Perera MVF. Typhoid Hepatitis JAMA 1974; 230:236-40.
15. Ridaura C. Patología Hepática en Fiebre Tifoidea. Patología 1975; 13:139-51.
16. Robbins SL, Cotran RS. Pathologic Basis of ----- Disease. 2nd ed. WB Saunders Co, 1979.
17. Jenkin C, Benacerraf B. In vitro studies on the --- interaction between mouse peritoneal macrophages and strains of Salmonella and E. coli. J Exp Med 1960; 112:403-417.



18. Hornick RB, Greisman S. On the Pathogenesis of --
Typhoid Fever. Arch Int Med 1978; 138: 357-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN