

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM – HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Leptospira ¿simulador o causante de leucemia?

Dr. Oscar Velasco-Castrejón,¹ MC Beatriz Rivas-Sánchez,² Dra. Esther Gutiérrez,³ Dra. Laura Chávez,³ Dr. Paulo Duarte,⁴ Dr. Salvador Chavarria⁴ y Dr. Héctor Hugo Rivera-Reyes⁴

RESUMEN

Se presentaron 2 casos de leptospirosis crónica, en pacientes bicitopénico y pancitopénico respectivamente, con sangrados mucocutáneos y viscerales, diagnosticados de leucemia mieloblástica M3 y leucemia linfoblástica aguda L2, mediante aspirados de médula ósea y tratados como tales por el servicio de Hematología de un Hospital General. Ambos pacientes fallecieron, después de que uno de ellos había mostrado mejoría importante al ser tratado con penicilina sódica cristalina a dosis altas. Los estudios histopatológicos no pudieron demostrar la presencia de células neoplásicas en médula ósea y sí de leptospirosis, mediante preparaciones teñidas con plata (Warthin-Starry) e inmunofluorescencia, tanto en este órgano, como en otros tejidos estudiados: riñones, bazo, hígado y pulmones. Los diagnósticos histopatológicos fueron los de leptospirosis generalizada con aplasia medular y leptospirosis generalizada con síndrome mielodisplásico, respectivamente. Se revisó la posibilidad de que *Leptospira* pueda causar síndromes leucemoides y/o leucemia y basados en los resultados se recomienda a hematólogos, infectólogos, patólogos, y otros, a volver a utilizar las técnicas de impregnación argéntica, inmunohistoquímica e inmunofluorescencia, al estudiar médula ósea y otros tejidos, para detectar la posible presencia de leptospirosis y así tratar de forma eficaz al paciente; particularmente en pacientes que como estos tuvieron títulos serológicos considerados como negativos, para evitar la falsa seguridad en las instituciones sanitarias oficiales acerca del mínimo o nulo impacto de la leptospirosis en la salud pública, lo que implica la ausencia de sistemas de control para esta espiroquetosis.

Palabras clave: Leptospirosis crónica, médula ósea, leucemia, aplasia medular, impregnación argéntica, inmunofluorescencia.

La leptospirosis es una zoonosis ampliamente distribuida en el mundo, particularmente en los países tropicales.¹⁻³ Se transmite habitualmente por contacto directo con piel y mucosas por orina y sangre y otros fluidos orgánicos, pero principalmente por la contaminación del agua por la orina de animales infectados.¹⁻⁵

Clínicamente es una enfermedad polimórfica que se puede confundir con múltiples enfermedades infecciosas o no, como sucedió años antes con la sífilis, a la que se llamó por eso, la gran simuladora.⁶

Por otro lado, las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas por fallas en los mecanismos de control del desarrollo del clon mutante, debido casi siempre a cambios en los genes reguladores, lo que conduce a una sobrepoblación desordenada de células incapaces de madurar y funcionar normalmente.^{7,8}

Entre las etiologías de las leucemias agudas, se consideran: tóxica, radiaciones ionizantes,

¹ Doctor en Medicina Tropical. Laboratorio de Medicina Tropical. Unidad Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM – Hospital General de México.

² Máster en Ciencias en Inmunoparasitología. Laboratorio de Medicina Tropical. Unidad de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM – Hospital General de México.

³ Doctora en Patología. Estudios Postmortem. Servicio Anatomía Patológica, Hospital General de México.

⁴ Doctor en Terapia Médica Intensiva. Servicio Terapia Médica Intensiva, Hospital General de México.

medicamentos alquilantes e inclusive una teoría infecciosa (viral), y recuérdese que las leptospiras, por su delgadez, son capaces de atravesar membranas de *millipore* hasta de 20 milimicras (0,22 mm)⁹, y por lo tanto, capaces de penetrar al citoplasma e incluso al núcleo de la célula (Velasco, datos por publicar), donde podrían actuar como tales, causando la mutación del ADN genómico.

Aunque tradicionalmente se considera que la leptospirosis en humanos solo posee fase aguda, en animales se reconoce la fase crónica y *Ellis*, ha demostrado que esta última “es mucho más importante que la aguda en animales de granja”,^{10,11} tal como los autores de este trabajo la han descrito para humanos. Además a diferencia de la aguda, en la fase crónica, los títulos de anticuerpos suelen ser bajos, casi siempre por debajo de 1:100.^{11,12}

Frecuentemente la leptospira produce enfermedad hemorrágica de pulmones y otras vísceras,¹³⁻¹⁶ así como por múltiples mecanismos, anemias, púrpuras, y hemorragias mucocutáneas¹⁷⁻²⁵ e inclusive parece evolucionar con cuadros mieloproliferativos²⁶ y la sospecha de causar enfermedad autoinmune,^{27,28} además de poder afectar cualquier órgano.²⁹⁻³⁴ A pesar de lo antes mencionado, prácticamente nunca se le busca en médula ósea, donde por diversos mecanismos, podría en teoría causar graves problemas hemorrágicos e inclusive neoplasias a sus huéspedes.

Las únicas veces que se ha estudiado la médula ósea en pacientes con leptospirosis fue para conocer su posible repercusión en la producción de anemia, excepto en un caso en que se observó la presencia de leptospiras en la médula ósea en un paciente con síndrome de Weil.³⁵

MÉTODOS

CASOS CLÍNICOS

- Exámenes de laboratorio de rutina, practicados en los laboratorios del Hospital General de México, SSA.
- Punción de médula ósea, para búsqueda de problemas hematológicos, practicada por médicos del servicio de hematología con tinción de la biopsia por colorantes de Romanovsky.
- Búsqueda de leptospira y sus productos (antigenemia) mediante microscopía de campo

oscuro, amplificador de imágenes y video-grabación en el laboratorio de medicina tropical.

- Autopsias realizadas por el servicio de anatomía patológica.
- Obtención de tejidos de diversos órganos, fijados con formaldehído, incluidos en parafina y de cortes para su tinción:
 - Tinciones de rutina para el estudio histopatológico (hematoxilina-eosina, PAS, Perls).
 - Tinción de los tejidos y para búsqueda de hongos (Grocot).
 - Tinción de los tejidos y aspirado de médula ósea para la búsqueda de leptospiras por tinción argéntica, mediante la técnica de Warthin-Starry.
 - Tinción de los aspirados de médula ósea y los tejidos, para la búsqueda de antígenos de leptospiras por inmunofluorescencia indirecta (IFI), utilizando suero de conejo hiperinmune contra *Leptospira sp* y anticuerpo anti-Ig totales de conejo marcado con isotiocianato de fluoresceína.

Caso clínico 1: JRH, masculino, 83 años de edad, habitante de la ciudad de México, al cual, 5 años antes se le había diagnosticado leptospirosis y quien después de una mejoría importante y sostenida, abandonó el seguimiento que se le hacía, 1 año antes, quedándole como secuelas, hepatopatía difusa (diagnosticado por biopsia 3 años antes, como cirrosis hepática), recayendo, sufriendo ahora postración, palidez de tegumentos, faringolaringitis, tos con expectoración hemoptoica ocasional, gingivorragia y lesiones purpúricas en extremidades inferiores; así como meses antes, dermatitis urticariana, que le fue diagnosticada como alérgica en diversas instituciones, sin presentar ninguna mejoría a los antihistamínicos y corticoides y que curiosamente curó al aplicársele penicilina en dosis elevadas y sostenidas.

Los exámenes de laboratorio a su ingreso mostraron biometría hemática: hemoglobina 5 g/dL, hematócrito 14 %, leucocitos 6 100/dL, plaquetas 7 000/dL.

Al ser hospitalizado en Urgencias, un día y luego a su paso a Terapia Intensiva, se le realizó de nuevo, diagnóstico de leptospirosis crónica, mediante positividad al MAT, observación directa en microscopía de campo oscuro de sangre y orina,

videograbación y tinción de plata de las bacterias en sangre y orina (fig. 1); se le administró penicilina sódica cristalina 4 000 000 U cada 6 h, con lo que el paciente inició mejoría importante.

En interconsulta de Hematología al departamento de Terapia Intensiva, por aspirado de médula ósea, diagnosticaron leucemia mieloblástica aguda M3, e iniciaron control con ácido transretinoico (ATRA) y hemoderivados. El paciente con aparente mejoría clínica fue trasladado 3 d después al servicio de hematología para continuar tratamiento específico. Le retiraron penicilina, con lo que la mejoría se detuvo, continuaron con el ATRA y al continuar agravando, 7 d después le administraron idarubicina, muriendo 12 h más tarde.

Caso clínico 2. FCA, masculino, 66 años de edad, taxista, habitante de zona rural. Inició padecimiento actual 30 d antes de su hospitalización, con fatiga intensa, palidez generalizada, disnea de grandes esfuerzos, rápidamente progresiva a pequeños esfuerzos y gingivorragia intensa, además de fiebre elevada vespertina. Se le realizaron exámenes de laboratorio, previos a su hospitalización, que mostraron pancitopenia: hemoglobina 4,3 g/dL, hematócrito 12,8 %, plaquetas 2,000/dL, leucocitos 2 800/dL, linfocitos 84 %, por lo que fue hospitalizado. El paciente ingresó al hospital con diagnósticos de síndromes anémico y febril en estudio.

Los exámenes de laboratorio a su ingreso notificaron la pancitopenia: leucocitos 3 200/dL,

neutrófilos 23 %, linfocitos 54 %, monocitos 22,6 %, hemoglobina (Hb) 4,3 g/dL, hematócrito (Hto) 12,9 %, plaquetas 15 000/dL, con un tiempo de tromboplastina (TP) 20,1; índice estandarizado de pruebas para medir coagulación sanguínea (INR) 1,66, tiempo de tromboplastina parcial (TPT) 30,3, glucosa 144 mg/dL, urea 48mg/dL, creatinina (Cr) 1,26 mg/dL. Resto normal.

Un día después, el paciente hospitalizado en terapia intensiva, fue valorado por hematología, donde por biopsia de médula ósea, diagnosticaron leucemia linfoblástica aguda L2, iniciando aplicación de hemoderivados. El paciente continuó febril, por lo que se inició antibioticoterapia con ceftazidina y amikacina. Fue trasladado 4 d después a medicina interna para continuar tratamiento; 5 d más tarde continuó febril y evolucionó con oliguria e inició insuficiencia respiratoria aguda, por lo que fue reingresado a la Unidad de Terapia Intensiva, donde se le observaron lesiones equimóticas diseminadas a todo el tegumento. En este sitio se le aplicó oxígeno suplementario por nebulizador y mascarilla facial, hemoderivados y antibióticos. Se realizaron nuevos exámenes de laboratorio presentando leucocitos: 2 900/dL, neutrófilos 500/dL, linfocitos 150/dL, plaquetas 12 000/dL, Hb 9,5 g/dL, Hto 29,2%, TP 19,8"-50%, TPT 56", tiempo trombina (TT) 16", nitrógeno ureico en sangre (BUN) 17,9, Cr 0,72, glucosa 140,7. Se envió muestra de sangre y orina a Medicina Tropical, donde se reportó detección de leptospiras en sangre y orina mediante microscopia de campo oscuro, con videograbación y tinción de plata, así como

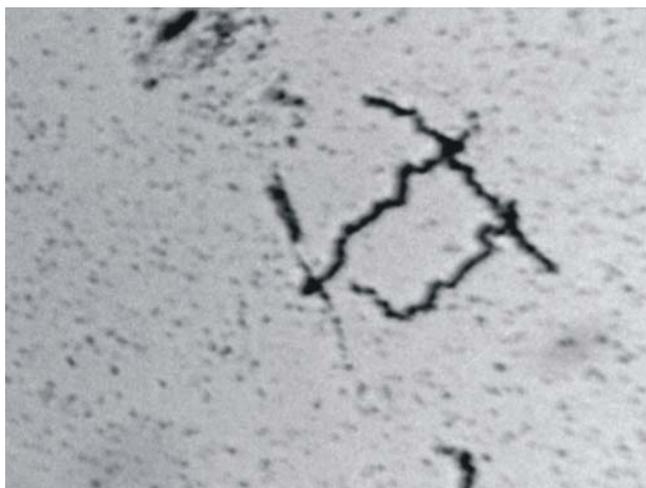


Fig. 1. *Leptospira* en orina (tinción de Warthin-Starry).

positividad a la serología (MAT) para leptospira, detectando los serovares *L. icterohaemorrhagiae* a título de 1:80 y *L. canicola* 1:40. Se le inició tratamiento con penicilina sódica cristalina 6 000 000 U cada 4h.

El paciente falleció 1 d más tarde, después de presentar insuficiencia respiratoria aguda, sangrado de tubo digestivo alto a través de sonda orogástrica, bloqueo AV de tercer grado y posteriormente asistolia.

RESULTADOS

Las observaciones macroscópicas de los pacientes fallecidos realizadas en el servicio de anatomía patológica, reportaron a individuos adultos mayores, del sexo masculino, con lesiones hemorrágicas en piel, mucosas y diversos órganos:

encéfalo, pulmón, bazo e hígado, órganos que así mismo estuvieron congestionados y presentaron incremento de peso y tamaño, particularmente pulmones, bazo e hígado.

Respecto al estudio microscópico en el caso de JRH, el examen de médula ósea mostró celularidad muy disminuida (aplasia), y las células hematopoyéticas se encontraron sustituidas casi completamente por eritrocitos y macrófagos con hemosiderina. Por el contrario, la médula ósea de FCA mostró hiper celularidad y una gran desorganización displásica de las 3 líneas celulares. *No se observaron células neoplásicas en ninguno de los casos.* A la tinción de Warthin-Starry se observaron espiroquetas compatibles con *Leptospira*, observación que fue ratificada por la búsqueda de antígeno de *Leptospira* mediante inmunofluorescencia (figs. 2 y 3).

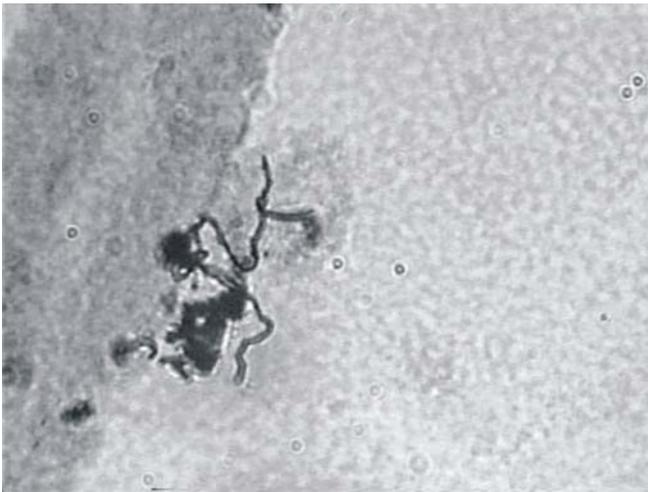


Fig. 2. Leptospiras en médula ósea (tinción Warthin-Starry).



Fig. 3. Detección de *Leptospira* en médula ósea por inmunofluorescencia (JRH).

En los órganos de ambos cadáveres, se observaron también espiroquetas, particularmente en los órganos de filtración: ganglios linfáticos, riñón, bazo, hígado y pulmones (figs. 4 y 5). En una porción de los pulmones de JRH, se observó además una zigomicosis tardía con desarrollo de hifas anchas *no tabicadas* dentro de los vasos y focos de necrosis perivascular.

DISCUSIÓN

Desde hace 5 años, se observó por primera vez la presencia de espiroquetas compatibles con leptospira, en la médula ósea de un paciente con anemia aplásica grave. Esa vez no se valoró adecuadamente la importancia de este hallazgo y al no encontrar ningún reporte semejante en la literatura mundial sobre este tema, los autores de

este trabajo lo consideraron un hallazgo fortuito; 4 años más tarde, volvieron a observar esas formas en la médula ósea de un paciente con leptospirosis crónica y repetidas hospitalizaciones por sospecha de leucemia aguda, que remitieron con antibioterapia intravenosa con dosis elevada de penicilina y ceftriaxona.

Esta vez, al ser hospitalizado con síndrome hematológico compatible con leucemia, JRH, un paciente de leptospirosis antigua, conocido y tratado 5 años antes, quien había estado prácticamente asintomático por cerca de 4 años, por lo que dejó de asistir a valoración, recayó y fue hospitalizado. El paciente mejoró de forma importante al aplicársele penicilina intravenosa en dosis elevadas, pero se la retiraron al ser diagnosticado como leucemia mieloblástica M3, mediante biopsia de médula ósea, por el servicio de hematología del

Fig. 4. Leptospiras en riñón (tinción Warthin-Starry).

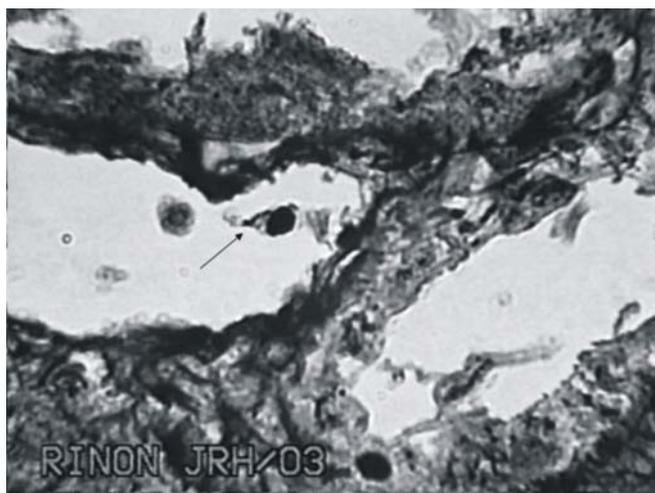
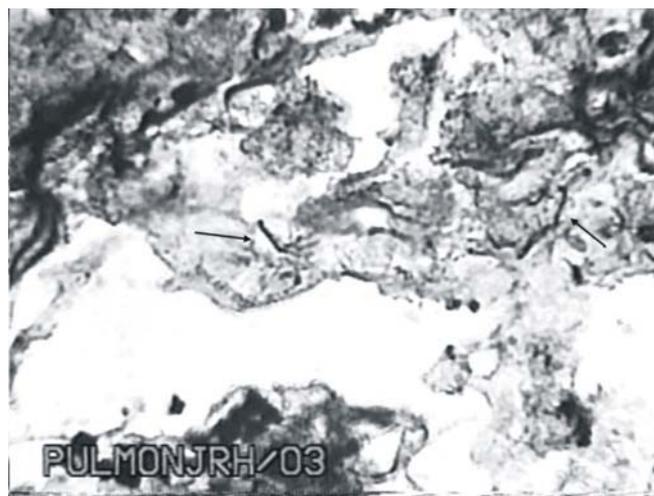


Fig. 5. Leptospiras en pulmón (tinción Warthin-Starry).



hospital y le aplicaron medicación específica para esa enfermedad (ATRA e idarubicina), agravando y muriendo días después.

Poco tiempo más tarde, al fallecer otro paciente (FCA) por leucemia linfoblástica L2, diagnosticado como leptospirosis crónica días antes, mediante los métodos antes descritos, se decidió que era importante estudiar, asociados al servicio de anatomía patológica, la médula ósea y otros órganos de estos pacientes fallecidos, pensando que posiblemente ambos habían sido mal diagnosticados por hematología o que la *Leptospira*, capaz de producir cuadros tan proteiformes (vasculitis, anemias, púrpuras, plaquetopenia, etc.), involucrando frecuentemente vasos y células sanguíneas, pudiese por diversos mecanismos (ya sea mediante sus factores de virulencia: invasividad, hemolisinas, esfingomielinasas, lipopolisacáridos, glicoproteínas, peptidoglicana, proteínas de shock térmico, flagelina, etc.), destruir células hematopoyéticas, así como producir oncogenes o actuar a la manera de un virus, capaz de infiltrar la médula ósea, penetrar a la célula e integrarse al genoma de la célula huésped y producir mutaciones repetidas, que podrían conducir a la neoplasia y/o desorganizar con sus movimientos el genoma de la célula huésped, con los mismos resultados (recuérdese que *Leptospira* es capaz de atravesar membranas millipore de 0,22 mm, comportándose como un virus filtrable, como se conoció antiguamente a los microorganismos capaces de atravesar los filtros de porcelana).⁶

Como se observó en el capítulo de resultados, en histopatología se encontraron diversos órganos de estos individuos con aspecto y lesiones compatibles con leptospirosis,^{36,37} no se encontraron células neoplásicas en médula ósea y sí abundantes espiroquetas compatibles con leptospira por las tinciones de plata e IFI, lo que sugiere que leptospira, además de invadir médula ósea y destruir células hematopoyéticas que conducen a la anemia, leucopenia y plaquetopenia, con frecuencia es capaz de producir síndromes leucemoides que pueden simular leucemias y agravar e incluso matar al paciente, al ser sustituido el tratamiento antibiótico por los medicamentos contra estas neoplasias, al

deprimir aún más el sistema inmune ya deprimido por la infección por leptospira y dejar de atacar a la bacteria. Sin embargo, es posible que por los mecanismos antes enumerados, pueda también inducir neoplasia.

Lo anterior indica la importancia de que los hematólogos mejoren sus técnicas diagnósticas utilizando también biopsia de hueso y si no observan los cuerpos o bastones de Aüer en médula o sangre periférica (señal inequívoca de leucemia aguda mieloblástica⁷), utilicen proteínas de fusión o PCR (siglas en inglés de reacción en cadena de la polimerasa), para hacer diagnóstico confirmatorio de leucemia y desde luego, utilizar las técnicas de tinción argéntica, inmunohistoquímica (IHQ) o IFI, o ambas, cuando estudien médula ósea; para así poder detectar la presencia de leptospiras o sus antígenos, que por lo que se ha observado, frecuentemente parasitan este tejido, causando cuadros de anemia, trombocitopenia y a veces leucopenia o leucocitosis, con el consiguiente peligro de muerte del paciente en caso de equivocarse el diagnóstico.

Estas recomendaciones también son válidas para los histopatólogos, infectólogos, laboratoristas clínicos y otros especialistas, que abandonaron hace mucho las técnicas de tinción argéntica y prácticamente no usan la IHQ, IFI u otras y confían mucho en la serología, que en este tipo de casos al obtenerse solo títulos bajos es considerada negativa, pensando que las espiroquetas, después del abatimiento de la sífilis, ya no revisten ninguna importancia, con lo que incrementan el subdiagnóstico de leptospirosis y otras espiroquetosis, creando una falsa impresión de seguridad en la población y en los dirigentes de los sistemas de salud, quienes a su vez asumen que la problemática por estas no existe o es mínima, por lo que no la buscan y permiten que la leptospirosis, como se ha observado frecuentemente, produzca brotes epidémicos con elevada morbilidad y letalidad, durante las inundaciones y otros desastres naturales^{13,38,39} e impacten de forma importante la salud pública, pero que al no ser reconocida su etiología, impidan la creación de sistemas para su control.

Leptospira, does it simulate or cause leukemia?

SUMMARY

Two cases of chronic leptospirosis in bicitopenic and pancitopenic patients, respectively, with mucocutaneous and visceral bleedings were presented. They were diagnosed myeloblastic leukemia M3 and acute lymphoblastic leukemia L2 by bone marrow aspiration and they were treated as such at the hematology department of a general hospital. Both patients died after one of them had considerably improved on being treated with sodium crystalline penicillin at high doses. The histopathological studies could not demonstrate the presence of neoplastic cells in bone marrow but leptospires were found by means of silver stained preparations (Warthin – Starry) and immunofluorescence, both in this organ and in other tissues studied: kidney, spleen, liver and lungs. The histopathological diagnoses were generalized leptospirosis with medullary aplasia and generalized leptospirosis with myelodysplastic syndrome, respectively. It was reviewed the possibility that leptospira could cause leukemoid syndromes and/or leukemia. Based on these results, it is recommended to hematologists, infectologists, pathologists, and others, to use again the techniques of argentic impregnation, immunohistochemistry and immunofluorescence to study the bone marrow and other tissues in order to detect the possible presence of leptospira that would allow to treat the patients more effectively, particularly, patients like these that had serological titres considered negatives so as to avoid the false security existing in the official health institutions about the minimum or null impact that leptospirosis cause in public health, which imply the absence of control systems for this spirochetosis.

Key words: Chronic leptospirosis, bone marrow, leukemia, bone marrow aplasia, argentic impregnation, immunofluorescence.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P. *Leptospira* and leptospirosis. 2nd ed. Melbourne:Edit. MedSci; 1999.
- Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1996;21:1-8.
- Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(2):296-326.
- Vinetz JM. Leptospirosis. *Curr Opin Inf Dis* 2001;14:527-38.
- Barthi AR, Jarlath EN, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis. A zoonotic disease a global importance. *Lancet Infect Dis* 2003;3(12):757-71.
- Quentin NM, Russel SW. *Treponema, Borrelia* and *Leptospira*. En: *Fundamentals of medical Bacteriology and Mycology*. 2nd ed. 1988. Philadelphia:Lea and Febiger; 1988.p. 424-41.
- Ruiz Argüelles GJ, Mc Artur JR. Leucemias agudas. En: Ruiz Argüelles GJ. *Fundamentos de Hematología*. 3a. ed., México:Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 225-45.
- Jones E, Morris A. *Lo esencial en célula y genética*. Madrid:Ed. Harcourt; 1999.
- Faine S. *Leptospira* and Leptospirosis. Boca Ratón:CRC Press; 1994. p.353.
- Ellis WA, Allen DL. *Disease of swine*. 7th ed. Ames:Iowa State Univ Press; 1992.
- Ellis WA. Boars as carriers of leptospires of the Australis serogroup on farms with an abortion problem. *Vet Rec* 1986;118:563.
- Velasco-Castrejón O, Rivas-Sánchez B, Rivera-Reyes HH. Tratamiento inmunoterapéutico en 50 pacientes con leptospirosis crónica refractaria a antibióticos. *Rev Cubana Med Trop* 2002;54:74.
- Trejevo RT, Rigau PJG, Ashford DA, McClure EM, Jarquin GC, Amador JJ, et al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua 1995. *J Infect Dis* 1998;178:1457-63.
- Serjo A, Coto H, San Juan J, Videla J, Deodato B, Cernigoi B, et al. Respiratory distress due to pulmonary hemorrhage in leptospirosis. *Medicina (B Aires)* 2002;62:135-40.
- O'nail KM, Rickman LS, Lazarus AA. Pulmonary manifestation of leptospirosis. *Infect Dis* 1991; 13:705-709.
- Lecour H, Miranda M, Magro C, Rocha A, Goncalves V. Human leptospirosis a review of 50 cases. *Infection* 1989;17:8-12.
- Avdeeva MG, Moissova DL, Zentsoya OA, Kostomarov AM. Hematological parameters in characterization of anemia in leptospirosis. *Klin Lab Diagn* 2001;5:8-12.
- Shohet SB, Ness PM. Hemolytic anemias. Failure of the red cell membrane. *Med Clin North Am* 1976;60:913-32.
- Trowbridge AA, Green JB, Bonnett JD, Shohet SB, Ponnappa BD, McComb WB. Hemolytic anemia associated with leptospirosis. Morphologic and lipid studies. *Am J Clin Pathol* 1981;76:493-8.
- Thomson JC, Manktelow BW. Pathogenesis and red blood destruction in haemoglobinaemic leptospirosis. *J Comp Pathol* 1986;96:529-40.
- Avdeeva MG, Moissova DL, Kachanov AV. Bone marrow hematopoiesis in leptospirosis and its role at pathogenesis of anemia. *Clin Lab Diag* 2003 (1):38-40.
- Haake DA. Spirochaetal lipoproteins and pathogenesis. *Microbiol* 2000;146:1491-504.
- Avdeeva MG, Moissova DL, Gorodin VN, Kostomarov AM, Zotov SV, Cherniavskaja OV. The role of glucoasa 6-phosphate dehydrogenase in pathogenesis of anemia in leptospirosis. *Klin Med (Mosk)* 2002;80:42-4.
- Seoung HL, Sangduk K, Seung CP, Min JK. Cytotoxic activities of *Leptospira interrogans* hemolysin SphH as a pore-forming protein on mammalian cells. *Inf Immun* 2002; 70(1):315.
- Pumarola ST, Jiménez de ALT. *Medicine* 2002; 8(69):3688-92.
- Mateo Balmelli T, Santos-Preciado JI, Pérez-Miravete A, Peña-Alonso R. Leptospirosis icterica (síndrome de Weil) en un niño con linfoma. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:411-4.
- Corona TV. *Esclerosis Múltiple*. México:Edit. Publ. Cient. Inst Nal Nutrición (INN); 2000. p. 193.
- Cook SD, Rohowsky KC, Bansil S, Dowling PC. Evidence for multiple sclerosis as an infectious disease. *Act Neurol Scand Suppl* 1995;161:34-42.
- Poh SC, Soh CS. Lung manifestations in leptospirosis. *Thorax* 1970;25:751-5.
- De Brito T, Morais DF, Yasuda PH, Lancellotti CP, Hoshino SS, Yamashiro E, et al. Cardiovascular involvement in human and experimental. *Ann Trop Med Parasitol* 1987; 81:207-14.
- Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS. Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron* 1990;55:146-51.
- Edwards CN. Leptospirosis and pancreatitis. [Letters]. *Pediatr Infect Dis* 1999;18:399-400.
- Levin N, Nguyen-Khog JL, Charpenter D, Strobel M, Fourné-Amazouz, E, Denis P. Panuveitis with papilitis in leptospirosis. *Am J Ophthalmol* 1994;118:9.

34. Tenorio G, Rivas-Sánchez B, Velasco-Castrejón O. Utilidad de la determinación serológica de anticuerpos en el diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis ocular con la leptospirosis ocular. *Rev Med Hosp Gral Mex* 2002;65(3):135-43.
35. Wenz M, Gorissen B, Wieshammer S. Weil's syndrome with bone marrow involvement after collectin walnuts. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:1132-5.
36. Arean V. The Pathologic Anatomy and Pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am J Pathol* 1962;40:393-414.
37. Dooley JR, Ishak KG. Leptospirosis. En: Binford CH, Connor DH, eds. *Diseases caused by spirochetes. Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases*. 1976. Washington, DC:Armed Forces Institute of Pathology; 1976. p. 101-17.
38. Vanasco NB, Fusco S, Zanuttini JC, Manattini S, Dalla FML, Pérez J, et al. Outbreak of human leptospirosis after a flood in Reconquista, Santa Fe, 1998. *Rev Argent Microbiol* 2002;34:124-31.
39. Ko AI, Galvao RM, Ribeiro DCM, Warren DJ Jr, Riley WL. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Lancet* 1999;354:820-5.

Recibido: 27 de diciembre de 2004. Aprobado: 10 de marzo de 2005.

Dr. *Oscar Velasco Castrejón*. Laboratorio de Medicina Tropical. 2do Piso. Medicina Experimental, Fac. Medicina, UNAM – Hospital General de México. Teléfono: (55) 5623-2678 y (55) 5623.2677. FAX: (55) 8596-4600. Corro electrónico: oscarvell@yahoo.com; oscarvel@terra.com.mx