

## ACTINOMICOSIS HEPATICA

### RESUMEN

Se presenta un caso de *actinomicosis hepática* en su etapa de absceso. Se hace una revisión de la enfermedad en sus diversos aspectos, concluyendo en consideraciones confrontadas de la experiencia del caso con la bibliografía consultada.

La *actinomicosis* es una enfermedad relativamente rara, mucho más aun lo es su localización hepática. Excepto en las formas cervicofaciales u otras localizaciones internas que se exteriorizan a piel, donde el diagnóstico se hace sin mayor dificultad, las restantes formas de presentación constituyen un real desafío para el médico. Las razones mencionadas motivan la comunicación de un caso observado de *actinomicosis hepática* a partir del cual se hará una actualización del tema.

### PRESENTACION DEL CASO

R. R., hombre de 40 años de edad, de procedencia urbana, ingresa al Hospital Español de La Plata el 27 de marzo de 1982. Comienza hace 2 meses aproximadamente con un episodio de dolor lumbar intenso de tipo cólico que se irradia a hipogastrio y genitales; náuseas, vómitos y fiebre que se interpretan como un cólico renal. Es medicado con antiespasmódicos y antibióticos mejorando el dolor, pero manteniendo picos febriles vespertinos. A los 10 días repite el mismo cuadro de dolor eliminando un cálculo urinario que analizado resultó ser de ácido úrico.

Remite el dolor lumbar persistiendo la fiebre. Se realizan exámenes humorales que son normales y se le instituye antibioticoterapia de amplio espectro que no mejoran el cuadro térmico. En los primeros días de marzo al síndrome febril se suma dolor en hombro derecho de mediana intensidad que no se relaciona con los movimientos respiratorios ni del tronco. Con posterioridad a la aparición del dolor en hombro derecho se repiten análisis de sangre que muestran una leucocitosis 11.700 y eritrosedimentación de 76 mm en la primera hora. Una radiografía de tórax y un urograma excretor realizado en la fecha no evidencian patología. Ante la persistencia del síndrome febril se retira toda la medicación y se decide la internación.

Al ingreso del paciente presenta fiebre, 2 a 3 picos de 38 a 39° C, astenia, sudoración, anorexia, sed intensa, irritabilidad psíquica y dolor en hombro derecho en forma intermitente. El examen físico denota buen estado de nutrición, facie tóxica, ligero agrandamiento hepático indoloro a la palpación. Siendo la semiología del aparato respiratorio y demás sistemas, normales. Como antecedente de importancia hace 2 años fue operado de una apendicitis retrocecal ascendente. En el estudio analítico observamos: eritrosedimentación: 1ª hora, 125 mm; leucocitosis de 14.250 con

franca neutrofilia; GOT, 14 mU/ml; GPT, 10 mU/ml; fosfatasa alcalina, 60 mU/ml; gammaglutamiltranspeptidasa, 54 mU/ml; bilirrubina indirecta, 0,80 mg/ml; directa 1,20 mg/ml. Total, 2,00 mg/ml; amilaseemia, 71 U.S. %; hemocultivo: 1ª y 3ª muestra: *Candida sp*; reacción de Mantoux negativa; urocultivo: más de 10<sup>5</sup> col/ml *E. coli*; Rx de colon por enema y evacuado con doble contraste: s/p; Rx de tórax: s/p; punción esternal (medulograma y cultivo) negativo; centellograma hepatoesplénico con tecnecio: área fría redondeada en lóbulo hepático derecho en región posterior de 10 cm, aproximadamente; ecotomografía hepática: absceso hepático multiloculado en región coincidente a la observada en el centellograma. Con el diagnóstico de absceso hepático se opera el 15 de abril de 1982. En el acto quirúrgico se encuentra en lóbulo derecho, cara posterior, una colección purulenta que contenía granulaciones amarillentas y tejido necrótico limitado al parénquima hepático. El examen bacteriológico confirma la presencia de *Actinomyces* y *Staphylococcus aureus*. El diagnóstico histopatológico es actinomicosis. El posoperatorio inmediato es bueno, estando el paciente a 48 horas afebril. La medicación instituida se realiza con cloranfenicol y tetraciclinas vía intravenosa. El 22 de abril, ante la muy buena evolución, se da de alta para proseguir en su domicilio el tratamiento, luego de descartar otra localización actinomicótica. El día 25 de abril presenta dolor punzante en base pulmonar derecha que se exacerba con la respiración, estando afebril. Se hace el diagnóstico de derrame pleural y atelectasia que remite en término de días. Un control realizado el 5 de mayo confirma la resolución del derrame pleural. Una ecotomografía hepática realizada en julio de 1982 muestra un hígado con refringencia homogénea. Un año después el paciente se encuentra en buen estado general y afebril.

### DEFINICION

La actinomicosis es una enfermedad bacteriana crónica, supurativa y granulomatosa, que se caracteriza por expandirse en forma contigua, formar abscesos y trayectos fistulosos por los que drena el contenido purulento con gránulos color blanco-amarillo llamados "granos de azufre" que constituyen el elemento identificador de mayor valor diagnóstico. Se describen cuatro formas clínicas: *cervicofacial*, *torácica*, *abdominal* y *diseminada*.<sup>(9)</sup>

\* Cátedra de Medicina Interna.

## HISTORIA

Se atribuye a Lebert la primera descripción de la enfermedad en el ganado vacuno en el año 1857. Bollinger y Hartz, en 1875, reconocen el microorganismo denominándolo *Actinomyces bovis*. En 1878, Israel describe la enfermedad en el hombre y cultiva el agente causal demostrando su crecimiento en medios anaerobios.<sup>(2)</sup> Boestroem aísla unos gérmenes similares, pero que como excepción desarrollan en medios aerobios y postula la teoría exógena de la enfermedad que se contraponen con la teoría endógena propuesta por Wolff e Israel, fundamentándola en la naturaleza anaerobia del germen, su crecimiento sólo a temperatura corporal y el no encontrarlo fuera del cuerpo de animales y hombre. La confusión que crean estas teorías opuestas queda aclarada por Waksman, quien teniendo en cuenta los requerimientos de oxígeno y fragmentación de los micelios, clasifica los *Actinomyces* patógenos en dos grandes grupos:

1) *Actinomycetes*: gérmenes anaerobios microaerófilos, no apetentes por los ácidos, capaces de producir pus en forma de granos de color amarillento, que se propagan preferentemente por invasión directa y son sensibles a la penicilina.

2) *Nocardias*: son gérmenes aerobios, parcialmente apetentes por los ácidos, que se encuentran normalmente distribuidos por la naturaleza (hierbas y cereales), no tienden a formar granos, se propagan preferentemente por vía hemática y son sensibles a las sulfamidas.

En nuestro país la primera observación de actinomicosis la relata Cranwell en 1904. Latienda, Tobías y Jeanmaire en 1939, Baila y col. en 1940 y Loyúdice y col. en 1963 presentan casos de colonización hepática.<sup>(1)</sup>

## ETIOLOGIA

Los *Actinomyces* no son hongos como se los consideraba hasta hace un tiempo. Debido a su estructura procariótica queda perfectamente establecido que son bacterias, lo que explica su sensibilidad a los antibióticos antibacterianos.

La actinomicosis en el hombre está causada por el *Actinomyces israelii* y en el ganado vacuno por el *Actinomyces bovis*, que no es patógeno para el hombre. Normalmente se encuentra como agente saprófito en la boca y en el intestino en la región ileocecal. En la boca normal el *Actinomyces israelii* crece como una forma bacteriana bacilar pleomórfica; en los tejidos, como un micelio. En el pus se observan acúmulos de micelios que miden 1-2 mm de diámetro de color blanco-amarillento denominados "granos de azufre". Microscópicamente están formados por hifas de 0,5 a 0,1 micras grampositivas. En medio de agar estrictamente anaerobio el *Actinomyces israelii* crece formando colonias lobuladas o esféricas color blanco. En general, los animales de laboratorio no son sensibles a la infección experimental. La actinomicosis se caracteriza por la asociación bacteriana con que se presenta (*Actinobacillus actinomycetemcomitans* o varios estreptococos en la actinomicosis cervicofacial y *E. coli* y varios gérmenes entéricos en la actinomicosis abdominal). Estos gérmenes aerobios jugarían un rol sinérgico ayudando a mantener una baja tensión de oxígeno necesaria para el desarrollo del *Actinomyces*.<sup>(9)</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

Es una enfermedad distribuida en todo el mundo y no se relaciona con el clima, ocupación, raza o edad, siendo el doble más frecuente en el hombre que en la mujer. Contrariamente a lo que clásicamente se refería de la mayor incidencia de la enfermedad en la población rural, sobre una serie de 122 casos estudiados por Putman, 62 % de los casos procedía de medios urbanos.<sup>(2)</sup> Si bien no existen datos exactos de la incidencia de esta enfermedad, se observa una disminución a partir de la penicilina en el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas.

## PATOGENIA Y PATOLOGIA

El agente etiológico *Actinomyces israelii* tiene poca capacidad invasiva, requiriendo la rotura de la membrana mucosa y la presencia de tejido desvitalizado apropiado para su desarrollo anaerobio. A diferencia de la nocardia, usualmente no es un agente oportunista que asiente en pacientes con la inmunidad celular deprimida.<sup>(9)</sup>

Cuando la respuesta supurativa falla en la eliminación de la bacteria, sobreviene una reacción granulomatosa acompañada por una intensa fibrosis. La propagación por contigüidad de la infección no respeta los límites de los tejidos y, en definitiva, produce fístulas e invasión de tejidos vecinos.

El cuadro histopatológico se caracteriza por ser un proceso mixto de supuración, granulomas y fibrosis donde los "granos de azufre" son el rasgo más distintivo. Cuando los granos se tiñen con hematoxilina-eosina, muestran una parte central basófila y una periférica, a modo de corona, constituida por elementos de forma claviforme unidos o separados eosinófilos. Estos elementos claviformes están compuestos por una vaina inmunogénica que encierra un único filamento central que representa el microorganismo en sí. Los granos se tiñen también con *methenamine silver*, pero es necesario la coloración de Gram para identificar el *Actinomyces*.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

La *actinomicosis cervicofacial* es la de observación más frecuente (60 %). La lesión de la mucosa bucal parece ser un prerrequisito para la enfermedad. Sobre 246 casos de esta localización Grotting señala que en 46 % de los casos la enfermedad apareció después de extracciones dentales, piorrea,<sup>(2)</sup> caries o cualquier lesión que provoque lesión mucosa. La clínica de esta localización se caracteriza por provocar dolor que generalmente no es muy intenso, tumefacción "leñosa" de las regiones parotídeas y mandibular atribuibles a la fibrosis, enrojecimiento de la piel de la zona afectada, trismus y múltiples fístulas que drenan un pus inodoro conteniendo granos blanco-amarillentos. La fiebre y leucocitosis también se pueden observar. La enfermedad se propaga por extensión directa involucrando la lengua, glándulas salivales, faringe y laringe. La periostitis es seguida por osteomielitis que cuando interesa a la columna cervical o el cráneo pueden provocar un empiema subdural o la invasión del SNC.

El diagnóstico diferencial de la actinomicosis cervicofacial se debe hacer con la TBC, nocardosis, infecciones micóticas, osteomielitis originadas por otros gérmenes y neoplasias.

La *actinomicosis torácica* sería la menos frecuente (15 %). Se produciría por la aspiración de contenido faríngeo, "granos" amigdalares, prótesis dentales o cualquier cuerpo extraño. Por propagación directa de una actinomicosis cervicofacial o torácica (sobre todo hepática). Siendo posible también la vía hemática. Es frecuente que exista patología pulmonar previa. El cuadro clínico de la actinomicosis torácica semeja la de una patología inflamatoria crónica o una neoplasia. La gran tendencia a la formación de fístulas a través del pulmón y la pared torácica orienta al diagnóstico. Es de destacar lo infrecuente de la presencia de "granos de azufre" en el esputo de estos pacientes.

La *actinomicosis abdominal* constituye 20 % de todas las clínicas. Se admite que el *Actinomyces* es un germen saprófito habitual del intestino, particularmente a nivel de la región ileocecal. Lo que no está totalmente aclarado es la forma por la cual desde esta región se ocasionan lesiones abdominales. La mayoría de los autores, como producto de la observación clínica, estarían de acuerdo en que como, en las otras formas clínicas, la alteración de la mucosa por infecciones o traumatismos hace posible que el germen la atraviese para producir la enfermedad. Es revelador el hecho que en la inmensa mayoría de las actinomicosis abdominales exista el antecedente de enfermedades digestivas agudas, perforativas o no, pero que con frecuencia precisaron intervención quirúrgica.<sup>(2)</sup> En una serie estudiada por Putman se encontró como antecedente la apendicitis en 72 % de los pacientes con actinomicosis abdominal. El otro hecho tampoco aclarado es el porqué este germen saprófito pasaría a jugar un rol patógeno. Se piensa que, indudablemente, además de la lesión mucosa, tendrían ingerencia factores locales y generales en esta transformación. Al respecto se menciona como probabilidad la asociación bacteriana aerobia (estreptococos, estafilococos y gérmenes gramnegativos). Quizás también exista algún trastorno inmunitario condicionante. Las localizaciones de actinomicosis abdominales descritas más frecuentemente serían las colorrectales. La sintomatología de esta localización colónica semejaría más la de una neoplasia que un proceso infeccioso.<sup>(5)</sup> Se puede palpar una masa abdominal y cuando se producen fístulas se exteriorizan preferentemente en la región inguinal, aunque en todo absceso perirrectal o fístula anal debe pensarse la posibilidad de una actinomicosis. La confusión con una enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, TBC o neoplasias es factible. El epiplón puede ser otra localización de infrecuente observación. La actinomicosis abdominal se puede propagar por contigüidad a otras estructuras intraabdominales (sobre todo hígado), pulmones, pelvis, columna y pared abdominal.

Ultimamente son muchas las comunicaciones sobre procesos inflamatorios pélvicos severos que tienen como agente causal al *Actinomyces* en mujeres portadoras de dispositivos intrauterinos (DIU). El DIU provocaría cambios en el microambiente y, recíprocamente, el endometrio los provocaría sobre el DIU, ocasionándose depósitos de calcio sobre éste. Los depósitos de calcio serían de vital importancia para el establecimiento de la infección.<sup>(4)</sup>

La afectación hepática constituye el primer sitio de infección sobre 15 % de los casos de actinomicosis abdominal. Si bien hay descritos casos de *actinomicosis hepática primitiva*, la mayoría de los autores defien-

den su origen secundario a una lesión de la región ileocecal.<sup>(2)</sup> Desde esta zona, los *Actinomyces* llegarían al hígado, principalmente por contigüidad a través del espacio retroperitoneal desde la región ileocecal o incluso a través del diafragma desde el pulmón. Las otras vías mencionadas serían la portal para las lesiones intestinales o la arterial en caso de focos alejados que provoquen bacteriemia. No obstante hay muchos casos de actinomicosis hepática en la cual no está bien aclarada su patogénesis.

La lesión hepática actinomicótica más común es el *absceso único*, aunque también pueden ser múltiples. El aspecto multilobulado del absceso sugiere que se originaría por la confluencia de varios microabscesos. La descripción de un caso de actinomicosis hepática primaria<sup>(6)</sup> demuestra que en una etapa precoz ocurriría una infiltración celular inespecífica periportal similar a las que se encuentran en otras enfermedades, como la difteria, brucelosis, sarcoidosis, pancreatitis, enfermedad de vías biliares, eritema nudoso y enfermedad de Hodgkin. Luego se produciría una reacción granulomatosa y fibrosis. A medida que la lesión se extiende sufre una necrosis central, dando lugar al característico absceso de paredes espesas y multilobulado.<sup>(8)</sup> Por lo general, los abscesos están confinados sólo al hígado, pero pueden extenderse involucrando a órganos adyacentes, alcanzando en alguna instancia el espacio pleural. El diagnóstico de absceso requiere primero un alto grado de sospecha y segundo la exclusión de patología con sintomatología relacionada. Los únicos síntomas presentes en muchos casos son los típicos de foco séptico localizado en cualquier lugar del organismo, que son: fiebre en picos, escalofríos, sudoración y otras manifestaciones inherentes a cualquier compromiso severo del estado general. Si el absceso es suficientemente grande, puede provocar una hepatomegalia dolorosa que orienta la localización de la infección. En otros casos el absceso puede estar estratégicamente localizado de modo que facilite un diagnóstico precoz; puede ser superficial con fistulización a piel o puede romperse dentro del área subdiafragmática. Esto último se sospecha cuando hay dolor en el hombro por irritación diafragmática con derrame pleural e inmovilidad hemidiafragmática que se observa radiológicamente elevado. El cuadro clínico típico del absceso hepático actinomicótico es el anteriormente descrito que se produce con posterioridad a un abdomen agudo quirúrgico.<sup>(8)</sup> Clínica y radiológicamente no es diferente de los abscesos de otra etiología como los amebianos o piógenos. En los últimos años dos métodos de estudio no invasivos han posibilitado el diagnóstico de absceso hepático con un altísimo porcentaje de certeza; éstos son el centellograma hepático con tecnecio (diagnóstico de ocupación) o galium (diagnóstico de colección supurada) y la ecotomografía hepática que hace el diagnóstico de la característica sólida o líquida (absceso) de la afectación parenquimatosa hepática.

Meade, R. H.,<sup>(6)</sup> hizo un resumen de las manifestaciones de la actinomicosis hepática primaria en base a 6 casos publicados a partir de 1928, en el que incluyó su observación personal. Los casos recopilados por Meade presentaron lesiones pequeñas durante la mayor parte de su evolución. A este esquema, que pasaremos a transcribir, sumaremos el caso que presentamos en este trabajo.

## Manifestaciones de la actinomicosis hepática primaria

Referencia	Edad años	Sexo	Origen posible o enfermedad asociada	Síntomas	Intervalo al diagnóstico (meses)	Lesión hepática	Tratamiento	Evolución
Wilson, E. 1961	6	M				1 nódulo pequeño		
Bonney, G. L. 1947	19	M	Apendicitis	Dolor pleural Fiebre	8	5 nódulos pequeños	Penicilina	Vive
Nohmi, N. 1963	10	M		Fiebre Dolor abdom.	8	Varios nódulos 1-3 cm	Penicilina	Vive
Bravo, C. 1965	65	F		Fiebre Dolor abdom.	4	Abscesos de 1 cm	Penicilina	Vive
Lehmann, H. 1928	35	M	Hidatidosis hepática	Ascitis Ictericia		Focos microscóp. hepáticos		Falleció
Weese, W. C. 1975	61	M	Cirugía abdom.	Fiebre Dolor Pérd. peso	10	Granulomas hepáticos	Lincomicina	Vive
(6)	35	M	Apendicitis	Fiebre Dolor abdom. Debilidad	10	Abscesos hepáticos de 1 mm a 1 cm	Penicilina	Vive
Caso que se publica	40	M	Apendicitis	Fiebre Omalgia derecha	3	Absceso de más de 10 cm	Cloranfenicol Tetraciclina	Vive

La *actinomicosis diseminada* es provocada por la propagación hematogena de la bacteria desde cualquiera de las localizaciones antes mencionadas, pero más frecuentemente ocurre siguiendo a una actinomicosis torácica. La diseminación hematogena es rara, pero cuando se realiza, los tejidos más comúnmente colonizados son piel, tejido subcutáneo, hueso, cerebro, hígado y riñón.

### DIAGNOSTICO

Se debe realizar el aislamiento de la bacteria a partir del material extraído de las lesiones o mediante el lavado estudiar los "granos de azufre". Siempre debe hacerse la tinción de Gram a los tejidos o los "granos de azufre". En el examen de estos últimos hay que hacer el diagnóstico diferencial con los "granos" observados en botriomicosis, eumicetomas o actinomicetomas. La confirmación bacteriológica se alcanza sólo en 50 % de los casos por fallas en la obtención de cultivos anaerobios o por el sobredesarrollo de las bacterias asociadas. Lo más aconsejable para certificar el diagnóstico es hacer cultivos anaerobios del material de biopsia. No hay tests serológicos ni cutáneos confiables para el diagnóstico de la actinomicosis. Se han estudiado en la actinomicosis diseminada técnicas de precipitación o fijación de complemento, pero no son sensibles ni específicas. La inmunoelectroforesis cruzada proporciona mayor especificidad y sensibilidad. También se han desarrollado técnicas de fluorescencia de anticuerpos en tejidos que son de difícil disponibilidad.<sup>(9)</sup>

### TRATAMIENTO

La actinomicosis tiene una gran tendencia a recidivar, por lo menos parcialmente, debido a la dificultad de penetración que tienen los antibióticos en muchos

casos. Por lo tanto, es necesario hacer tratamientos prolongados. La droga de elección es la penicilina. Si bien no existen esquemas de tratamiento rígidos en cuanto a dosis y duración, en casos severos se hacen 10 a 20 millones U por día por vía intravenosa durante 4-6 semanas seguidas por 2 a 5 millones U por día por vía oral de phenoximetil penicilina (o su equivalente) durante un total de 12 a 18 meses. Otros antibióticos alternativos (en dosis máximas) son: tetraciclina, eritromicina, lincomicina o clindamicina. El *Actomyces israelii* es exquisitamente sensible a la rifampicina, pero no existen datos de tratamiento con esta droga. A pesar de que las bacterias asociadas no son muy sensibles a estos antibióticos, se ha visto que los cuadros de actinomicosis mejoran, lo que no hace necesario confeccionar el tratamiento de acuerdo con las bacterias asociadas.

Desde el punto de vista quirúrgico, el drenaje es el método de elección<sup>(2)</sup> en general, por cuanto la extensión de la lesión impide su exéresis. El drenaje de los abscesos acelera la curación y favorece la actuación de los antibióticos. Sólo en lesiones bien delimitadas se justificaría la cirugía radical.

### PRONOSTICO

Es bueno a partir del uso de los antibióticos, siendo poco frecuentes las deformidades o muertes.

### COMENTARIO

De lo expuesto podemos hacer las siguientes consideraciones. La actinomicosis hepática constituye siempre un síndrome febril prolongado que sucede a procesos abdominales agudos que, por lo general, requirieron tratamiento quirúrgico.

El prolongado lapso desde el comienzo del síndrome febril al diagnóstico se correlacionaría con el tiempo de evolución de la enfermedad, desde su etapa precoz de infiltrado celular inespecífico a la formación del absceso, que es el diagnóstico al que se llega. Pues el diagnóstico etiológico de la enfermedad siempre, por lo menos hasta ahora y hablamos de los casos de

localización hepática primitiva limitados al hígado, ha sido posquirúrgico. El menor tiempo en que llegamos al diagnóstico en el caso de esta comunicación probablemente se deba a que el paciente nos ha consultado precozmente por ser sus síntomas lo suficientemente severos para advertirlo de su enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 MARENCO y col.: Actinomicosis abdominal. *Pren. Méd. Arg.*, 59:27, 1972.
- 2 GAGO ROMON, P., y col.: Actinomicosis hepática: A propósito de un caso. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, 57 (2):191, 1980.
- 3 DEAN, A.; HADLEY, y col.: Actinomyces of the common bile duct. *Surgery*, 90 (1):117, julio 1981.
- 4 RASCHE GONZALEZ, E.: Calcium deposits on IUDs may play role in infections. *Medical News*.
- 5 THOMPSON, J. R., y col.: Actinomycetoma masquerading as an abdominal neoplasm. *Dis. Colon Rectum*, 25:368-370, 1982.
- 6 MEADE, R. H.: Primary hepatic actinomyces. *Gastroenterology*, 78 (2):355, 1980.
- 7 CLOTET, B.: Actinomyces hepatic. *Nouv. Presse Méd.*, 11 (28):2152-3, 1982.
- 8 WRUBLE, L. D., y col.: Actinomyces liver abscess: Report of a case. *Amer. J. Digest Dis.*, 7:331, 1962.
- 9 *Cecil Textbook of Medicine*, vol. 2, W. B. Saunders Company, 1982.
- 10 SMITH, D., y col.: Disseminate actinomyces. *Chest*, 67:242-243, 1975.
- 11 LOYUDICE, F., y col.: Actinomicosis hepática. *Soc. Arg. de Cirujanos, Bol. y Trab.*, 24:635, 1963.