

Meningitis por *Cryptococcus gattii*: descripción de un caso autóctono en España

Sr. Editor: La criptococosis es una enfermedad infecciosa sistémica, que se manifiesta fundamentalmente en personas inmunodeprimidas. Actualmente se distinguen dos especies diferentes, *Cryptococcus neoformans* y *C. gattii*, con fundamentos ecológicos y epidemiológicos distintos¹. *C. gattii* aparece fundamentalmente en climas tropicales y subtropicales, se relaciona con *Eucalyptus camaldulensis* y su presencia se describe inicialmente en Australia. También se ha aislado en climas templados continentales y se ha asociado a otros árboles^{2,3}. En España ha sido causante de enfermedad pulmonar en cabras autóctonas de Extremadura⁴ y recientemente se ha comunicado el caso de un paciente inmunocompetente que desarrolló un criptococoma⁵. Presentamos la segunda descripción de enfermedad humana, de adquisición autóctona por *C. gattii* en España.

Varón de 66 años, que 15 años antes de su ingreso había realizado un viaje a Uruguay, vivía en un hábitat rural, con presencia de eucaliptos a escasos metros de su vivienda, y sin antecedentes de contacto con aves exóticas. Había sido diagnosticado de silicosis, y 4 meses antes de su ingreso, de lupus eritematoso sistémico (LES), recibió corticoides de forma intermitente. El paciente consulta por cefalea temporofrontal intensa. En la exploración física destacaba una marcha con aumento de la base de sustentación e importante inestabilidad. El fondo de ojo puso de manifiesto edema de papila bilateral. Se inició tratamiento con pulsos de esteroides intravenosos, manitol y acetazolamida. La tomografía computarizada cerebral mostró calcificaciones a nivel de los ganglios basales bilaterales. La resonancia magnética (RM) y la angio-RM no mostró alteraciones significativas. El líquido cefalorraquídeo (LCR) presentaba una presión de salida de 17,5 cm/H₂O, 63 células/ μ L (el 98% mononucleares y el 1% polimorfonucleares). En el LCR se aisló *Cryptococcus* spp. La cepa fue enviada al Servicio de Micología del Centro Nacional de Microbiología, para identificación definitiva y estudio de sensibilidad. La determinación de antígeno de *Cryptococcus* en sangre fue 1/512 y en el LCR de 1/128. Se inició tratamiento con anfotericina B en dosis de 0,7-1 mg/kg/día y 5-fluorocitosina durante 14 días, y posteriormente fluconazol 400 mg/día.

En el Centro Nacional de Microbiología, la cepa se identificó mediante

exámenes morfológicos y estudios bioquímicos. El microorganismo mostró unas características compatibles con las de *C. neoformans*. Además, fue capaz de hidrolizar la glicina y de ser resistente a la L-canavanina, por lo que fue identificado como *C. gattii*. Esta identificación fue confirmada mediante técnicas de secuenciación del ADN fúngico, concretamente las zonas ITS (Internal Transcriber Spacers) del ADN ribosómico. La secuenciación se realizó mediante técnicas de referencia incluyendo cepas control⁶. Asimismo, el estudio de sensibilidad también se realizó mediante métodos estandarizados⁷.

Inicialmente la evolución clínica fue favorable. A los 15 días del cambio a fluconazol, reapareció la cefalea, momento en el que se recibió la identificación de la cepa como *C. gattii*. El estudio de sensibilidad mostró unas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de 0,12 mg/l de anfotericina-B, 128 mg/l de fluconazol, 0,50 mg/l de itraconazol, 1 mg/l de voriconazol y 16 mg/l de 5-fluorocitosina, por lo que se cambió el tratamiento a anfotericina B liposomal (5 mg/kg/día). Ante la presencia de presiones de salida de LCR elevadas, la detección continuada de microorganismos compatibles con *Cryptococcus* en los exámenes del LCR con tinta china y el mantenimiento de los títulos elevados de antígeno criptocócico (tabla 1), se decidió incrementar la dosis del polieno hasta 10 mg/kg/día. Posteriormente, se asoció voriconazol a dosis de 400 mg/día y, finalmente, se administró voriconazol 800 mg/día, por vía oral. La sintomatología clínica desapareció, aunque se decidió colocar un shunt en el ventrículo peritoneal. Finalmente, el enfermo falleció por un

episodio de insuficiencia respiratoria, mientras disfrutaba de un permiso domiciliario, sin que pudiera conocerse la causa de su muerte.

C. gattii causa, con frecuencia, enfermedad en pacientes inmunocompetentes⁸. El reciente brote comunicado en la isla de Vancouver (British Columbia, Canadá)^{8,9}, pone en duda que su distribución se localice únicamente en climas tropicales o subtropicales. Cuando produce afectación del sistema nervioso central (SNC), se asocia con complicaciones como hidrocefalia y parálisis de nervios craneales. Por otra parte, los estudios de sensibilidad sugieren que esta variedad tiene CMI superiores a los aislamientos de otras especies de *Cryptococcus*, lo que podría asociarse a una respuesta más lenta a la terapia antifúngica¹⁰⁻¹². No obstante, en un estudio realizado en pacientes con el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH+), los aislamientos de *C. gattii* tuvieron una CMI baja para los antifúngicos testados¹³, si bien, como reconocen los autores, no se conoce la correlación entre estos resultados y el seguimiento clínico. Aunque fluconazol en general es más efectivo que el itraconazol *in vivo*, en nuestro caso la cepa mostró una CMI superior para fluconazol como ya han comunicado otros autores¹¹. Chen et al¹⁰ estudiaron la sensibilidad de 18 cepas de *C. gattii*; todas fueron sensibles a itraconazol, pero 4 cepas tuvieron sensibilidad disminuida y 2 fueron resistentes a fluconazol; resultados similares fueron comunicados en 18 cepas aisladas en Malasia, donde la única cepa resistente a fluconazol fue sensible a itraconazol¹⁴. Nuestro caso mostró una respuesta lenta, con persistencia durante meses de una tin-

TABLA 1. Evolución de los parámetros analíticos del líquido cefalorraquídeo

Nº de punción	Células (μ g/l)	Proteínas (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)	Ag suero	Ag LCR	Tinta china	Cultivo	Presión (mm/H ₂ O)
1	63	47	61	1/512		+	<i>C. gattii</i>	175
2	21	38*	47	1/512	1/128	+	—	300
3	9	48	45	1/512	1/128	+	—	160
4	14	37*	51	1/2.048	1/256	+	—	220
5	8	33*	40	1/1.024	1/256	+	—	335
6	7	43*	46	1/256	1/128	+	—	220
7	8	32*	54	1/512	1/512	+	—	225
8	6	35*	53	1/512	1/128	—	—	220
9	7	31*	52	1/512	1/128	+	—	120
10	1*	31*	62	1/128	1/64	+	—	210
11	8	47	52	1/256	1/64	+	—	300
12	2*	33*	54	1/128	NR	+	—	240
13	3*	31*	59	1/512	NR	—	—	240
14	1*	26*	54	1/128	1/64	+	—	NR
15	2*	28*	83	NR	NR	+	—	270

*Valor en límites normales.

Ag: antígeno; LCR: líquido cefalorraquídeo; NR: no realizado.

ción de tinta china positiva y elevación de la presión del LCR y un lento declinar de las cifras de antígeno criptocócico, a pesar de la utilización de dosis elevadas de antifúngicos. La existencia de resistencia a fluconazol en la cepa de nuestro paciente indica no sólo la necesidad de identificar la especie de *Cryptococcus*, sino también de medir la CMI del aislado para realizar un tratamiento adecuado.

Desde nuestro punto de vista, debería vigilarse la emergencia de esta variedad de *Cryptococcus* en nuestro país, ante la aparición de este segundo caso autóctono que debería estimular la búsqueda del nicho ecológico de este hongo en España, que en nuestro caso probablemente se asoció a la presencia de eucaliptos en las inmediaciones de la vivienda del paciente.

Itziar Solla^a, Luis Enrique Morano^a,
Francisco Vassallo^b

y Manuel Cuenca-Estrella^c

Servicios de ^aMedicina Interna e Infecciones y ^bMicrobiología. Hospital do Meixoeiro. Sergas. Universidad de Vigo. Vigo. ^cServicio de Micología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Bibliografía

1. Kwon-Chung K, Boekhout T, Fell J, Díaz M. Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. honduricus* and *C. bacilliformis* (Basidiomycota, Hymenomycetes, Tremellomycetidae). Taxon. 2002;51:804-6.
2. Ellis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. J Clin Microbiol. 1990;28:1642-4.
3. Pfeiffer TJ, Ellis DH. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from Eucalyptus tereticornis. J Med Vet Mycol. 1992;30:407-8.
4. Baro T, Torres-Rodríguez JM, De Mendoza MH, Morera Y, Alia C. First identification of autochthonous *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* isolated from goats with predominantly severe pulmonary disease in Spain. J Clin Microbiol. 1998;36:458-61.
5. Colom MF, Frases S, Ferrer C, Jover A, Andreu M, Reus S, et al. First case of human cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Spain. J Clin Microbiol. 2005;43:3548-50.
6. Rodríguez-Tudela JL, Díaz-Guerra TM, Mellado E, Cano V, Tapia C, Perkins A, et al. Susceptibility patterns and molecular identification of *Trichosporon* species. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:4026-34.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard. Document M27-A2. Wayne: NCCLS, 2002.
8. Kidd SE, Hagen F, Tschärke RL, Huynh M, Bartlett K, Fyfe M, et al. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:17258-63.
9. Hoang LM, Maguire JA, Doyle P, Fyfe M, Roscoe DL. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology. J Med Microbiol. 2004;53:935-40.
10. Chen YC, Chang SC, Shih CC, Hung C, Luhbd K, Luhbd Y, et al. Clinical features and in vitro susceptibilities of two varieties of *Cryptococcus neoformans* in Taiwan. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000;36:175-83.
11. Trilles L, Fernandez-Torres B, Lazera Mdos S, Wanke B, Guarro J. In vitro antifungal susceptibility of *Cryptococcus gattii*. J Clin Microbiol. 2004;42:4815-7.
12. Fernandes O, Pasos X, Souza L, Miranda A, Cerqueira C, Silva M. In vitro susceptibility characteristics of *Cryptococcus neoformans* varieties from AIDS patients in Goiânia, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003;98:839-41.
13. Morgan J, McCarthy KM, Gould S, Fan K, Arthington-Skaggs B, Iqbal N, et al. *Cryptococcus gattii* infection: characteristics and epidemiology of cases identified in a South African province with high HIV seroprevalence, 2002-2004. Clin Infect Dis. 2006;43:1077-80.
14. Tay S, Haryanty T, Ng K, Rohani M, Hamimah H. In vitro susceptibilities of Malaysian clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* and *Cryptococcus gattii* to five antifungal drugs. Mycoses. 2006;49:324-30.

Brote por Parvovirus B19 en Barcelona

Sr. Editor: Parvovirus B19 (B19)

es el único virus miembro de la familia *Parvoviridae* que produce patología probada en el ser humano, y puede contagiarse a través de secreciones respiratorias de persona a persona. Se ha clasificado recientemente dentro del género *Erythrovirus* por replicarse únicamente en precursores eritropoyéticos. Se asocia a crisis de anemia aplásica transitoria y artritis y poliartalgias simétricas, de predominio en mujeres adultas. Es el agente causal en población infantil del eritema infeccioso y puede confundirse con el exantema por rubéola o sarampión, ahora que estas patologías son más infrecuentes. En pacientes inmunocomprometidos adopta una forma crónica de aplasia medular con afectación de las tres series. Es de distribución mundial y se presenta esporádicamente o de forma epidémica cada 4 o 5 años al final del invierno o principio de la primavera. Estudios realizados en España establecen que la prevalencia de anticuerpos frente al B19 en niños de 1 a 10 años es del 20%, del 45-65% entre los 10 y 40 años, y puede llegar al 76% en población mayor¹; datos similares aparecen en estudios de otros países^{2,3}.

Describimos en esta carta un aumento significativo de casos por B19 ocurrido en Barcelona durante el año 2005, sospechado por un incremento

de determinaciones serológicas positivas en nuestro laboratorio respecto a años anteriores. Dicha observación se efectuó a partir de las muestras de sangre remitidas al Servicio de Microbiología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona para el estudio de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) frente a B19 (anti-B19 IgM). Para su determinación cualitativa en el suero se utilizó el enzoinmunoanálisis Parvovirus B19 IgM EIA (Biotrin International Ltd., Dublín, Irlanda). Este ensayo utiliza como antígeno proteína recombinante biotinilada VP2 de la cápside de B19.

Se analizaron estadísticamente los casos positivos sobre el total de determinaciones anuales, efectuadas durante 6 años: 2001 (15/495), 2002 (10/503), 2003 (28/559), 2004 (26/551), 2005 (52/644) y 2006 (18/539). La proporción de anti-B19 IgM positivas de 2005, comparada individualmente con los otros 5 años mediante la prueba de chi al cuadrado, fue siempre significativamente superior ($p < 0,05$). Esto sugiere la existencia de un brote epidémico en ese período de tiempo. En los casos circunscritos a 2005 se estudió la incidencia estacional, se recogió el motivo clínico que originó el estudio serológico y se correlacionó por sexo y por dos grupos de edad (< 17 años y > 17 años).

El incremento de casos se fija en marzo de 2005, el pico máximo corresponde a junio con 15 anti-B19 IgM positivos y va declinando paulatinamente siguiendo el patrón clásico en la evolución de esta enfermedad. De las 52 determinaciones anti-B19 IgM positivas, 31 correspondían a individuos adultos (mayores de 17 años). En este grupo de edad la clínica era referida preferentemente a cuadros articulares (poliartalgias recurrentes, artritis migratoria, etc.) con un predominio del sexo femenino en relación 3:1. En niños y adolescentes jóvenes, en cambio, la afección más frecuente se relacionó con la clásica semiología del eritema infeccioso o megaeritema (tabla 1). La incidencia es el doble en el sexo femenino, y se correlaciona con otros estudios clásicos que sugieren un mayor número de formas sintomáticas en mujeres^{4,5} pese a que ambos sexos presentan tasas de infección similares al realizar estudios de seroprevalencia^{1,3}. Esta última afirmación se ve reforzada por el hecho de que cuando la infección se presenta en pacientes con patología grave subyacente, en forma de manifestaciones hematólogicas, la distribución por género se iguala⁶. Así ocurre en nuestra serie, en la que no se ha podido establecer una valoración significativa por el reducido número de casos estudiados.