

# Infección grave por *Rickettsia conorii* asociada a síndrome hemofagocítico

**Sr. Editor:** El síndrome hemofagocítico (SHF) es una entidad caracterizada por una proliferación y activación exageradas y benignas de los macrófagos que fagocitan hematíes, leucocitos, plaquetas y precursores celulares, y se puede demostrar hemofagocitosis en médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e hígado. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre de alto grado, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, disfunción hepática, coagulopatía e hiperferritinemia<sup>1</sup>. En cuanto a la etiología, el SHF se ha asociado a formas familiares (se producen en niños), a enfermedades malignas (principalmente linfoma), a enfermedades autoinmunes, a drogas y a infecciones (virus, bacterias, hongos, parásitos y micobacterias)<sup>2</sup>. La infección por virus de Epstein-Barr (VEB) asociada a SHF ha sido la más descrita, y produce una forma más grave y con peor pronóstico que las formas asociadas a otras infecciones. El objetivo de esta presentación es describir un SHF asociado a una infección grave por *Rickettsia conorii*, que hasta ahora no había sido comunicado en la literatura médica.

Mujer de 38 años, previamente sana, que refirió haber desparasitado manualmente garrapatas al perro familiar la semana previa al comienzo de la clínica, aunque no recuerda picadura. Comenzó de forma brusca con fiebre de hasta 40 °C, mialgias generalizadas, cefalea, náuseas y vómitos. En la exploración destacaba inyección conjuntival y exantema generalizado maculopapuloso confluyente con afectación de palmas y plantas, sin objetivarse "mancha negra". Tras una semana de evolución acudió a nuestro hospital, donde se objetivó importante sensación de enfermedad, hipotensión, hemoglobina 10,7 g/dl, hematocritos 31%, leucocitos  $1,5 \times 10^9/l$  (neutrófilos 85%), plaquetas  $20 \times 10^9/l$ , INR 1,4, TPTA 72" (22-35), fibrinógeno 221 mg/dl (200-400 mg/dl), urea 116 mg/dl, creatinina 4,2 mg/dl, BT 3,21 mg/dl, BD 2,74 mg/dl, GOT 86 UI/l, GPT 115 UI/l, GGT 115 UI/l, FA 143 UI/l, LDH 348 UI/l, triglicéridos 316 mg/dl (20-170 mg/dl) y ferritina 5.569 ng/ml (20-388 ng/ml). Se realizó frotis de sangre periférica que confirmó pancitopenia, sin presencia de esquistocitos. La radiografía de tórax inicial no mostró hallazgos patológicos. En la ecografía abdominal destacó una esplenomegalia de 14 cm. Se extrajeron cultivos previos al inicio de tratamiento parenteral con doxicilina 100 mg/12 h, ceftriaxona 1 g/12 h, levofloxacino 500 mg/24 h y metilprednisolona 1 mg/kg/día. Al día

siguiente del ingreso presentó empeoramiento respiratorio con patrón clínico, radiológico y gasométrico compatible con distrés respiratorio del adulto, junto con hipotensión mantenida que requirió ingreso en unidad de cuidados intensivos e inicio de drogas vasoactivas. Preciso en varias ocasiones transfusión de concentrados de plaquetas, por lo que, dada la persistencia de la pancitopenia, se decidió realizar biopsia de médula ósea. En ella se objetivó una médula ligeramente hiper celular con hiperplasia de las tres series y signos focales de hemofagocitosis. Se realizaron tinciones y cultivos de médula ósea con resultado negativo.

Dado que la enferma presentaba un cuadro compatible con síndrome hemofagocítico de causa no filiada, se decidió iniciar el tratamiento con ciclosporina A 200 mg/12 h v.o. y dexametasona 6 mg/8 h parenteral<sup>2</sup>. En cuanto al estudio complementario inicial, presentó hemocultivos, urocultivos y coprocultivos negativos. La serología fue negativa a citomegalovirus (CMV), VEB IgM, virus de inmunodeficiencia humana, *Brucella*, *Rickettsia*, *Coxiella*, *Leptospira* y parvovirus B19 IgM. Y fue positiva a VEB IgG y a parvovirus B19. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre fue negativa a CMV, VEB y virus de herpes simple. Anticuerpos antinucleares y factor reumatoide también negativos. A los 4 días de ingreso la enferma presentó mejoría, quedó afebril y se recuperó de la pancitopenia progresivamente, hasta cumplir el tratamiento antibiótico durante unos 15 días. A los 20 días del ingreso, se realizó de nuevo serología mediante inmunofluorescencia (IFI) indirecta a *Rickettsia conorii*. Se mostró IgM negativo e IgG 1/2.560 y a *Rickettsia typhi* IgM negativo e IgG 1/40. Tras 2 meses de inicio del cuadro presentó IFI a *Rickettsia conorii* IgM 1/160 e IgG 1/2.560 y a *Rickettsia typhi* IgM 1/80 e IgG 1/40.

Por tanto, el diagnóstico final fue infección grave por *Rickettsia conorii* asociada a síndrome hemofagocítico. La paciente presentó buena evolución con retirada escalonada de esteroides y ciclosporina A durante unas 8 semanas sin incidencias.

Si bien la fiebre botonosa en la mayoría de los casos es una enfermedad benigna y con tratamiento ambulatorio, en los últimos años está aumentando el número de formas atípicas y graves<sup>3</sup>, manifestándose principalmente con afectación del sistema nervioso central, aparato respiratorio, fenómenos vasculíticos y fallo multiorgánico, lo que implica una mortalidad no despreciable. La edad avanzada, las enfermedades crónicas de base y el

retraso en el inicio del tratamiento específico han sido reconocidos como factores de mal pronóstico. Por tanto es fundamental un diagnóstico precoz basado en una epidemiología compatible y datos clínicos sugestivos como la existencia de un exantema generalizado con afectación palmoplantar y la presencia de "mancha negra". En la fase precoz, nuevas técnicas de detección directa como PCR en tiempo real<sup>4</sup> ofrecen una alta sensibilidad y especificidad, mientras que las técnicas serológicas requieren al menos de 7 a 10 días para demostrar la presencia de anticuerpos.

Dados los antecedentes epidemiológicos, y la clínica compatible, a pesar de ausencia de datos de picadura de garrapata y de "mancha negra" (sólo presente en el 70-85% de los casos)<sup>5</sup>, existió una alta sospecha de fiebre botonosa, por lo que se inició tratamiento específico de forma precoz, lo cual probablemente influyó en el buen resultado final. Por otro lado, nuestra paciente cumplía los criterios de síndrome hemofagocítico<sup>1</sup> tanto clínicos (fiebre y esplenomegalia) como analíticos (citopenia de al menos dos series, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia) e histopatológico (demostrar hemofagocitosis en médula ósea, bazo o nódulos linfáticos).

Se realizó una revisión sistemática en Medline en la que se encontraron casos aislados de SHF asociado a *Coxiella burnetii*<sup>6</sup>, *Rickettsia rickettsii*<sup>7</sup> y *R. tsutsugamushi*<sup>8,9</sup>, pero no hay casos descritos con *R. conorii*. El hecho de que la infección por *rickettsias* sea el desencadenante del SHF no ha sido bien estudiado debido al pequeño número de casos. La protección del organismo frente a las *rickettsias* consiste en una compleja interacción entre factores humorales y mediadores celulares<sup>8</sup>. Una importante activación macrofágica ha sido descrita durante el proceso activo de aclaramiento de la infección por *rickettsias*<sup>10</sup>. Así, el SHF podría representar una reacción exagerada del organismo ante el intento de controlar la infección, por lo que al erradicar el germen con el tratamiento adecuado, eliminamos el estímulo sobre la estirpe macrofágica, favoreciendo así la desaparición del SHF. Serán necesarios nuevos estudios para aclarar el papel de la infección por *rickettsia* en el desarrollo del SHF.

Iván Pérez-de Pedro<sup>a</sup>,  
Noelia Macías-Vega<sup>a</sup>,  
Isabel Miranda-Candón<sup>b</sup>  
y María Teresa Camps-García<sup>a</sup>  
Servicios de <sup>a</sup>Medicina Interna  
y <sup>b</sup>Hematología. Hospital Carlos Haya.  
Málaga. España.

# Bibliografía

1. Kumakura S. Hemophagocytic syndrome. *Intern Med*. 2005;44:278-80.
2. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Nefel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:299-314.
3. Amaro M, Bacellar F, Franca A. Report of eight cases of fatal and severe Mediterranean spotted fever in Portugal. *Ann NY Acad Sci*. 2003;990:331-43.
4. Choi YJ, Lee SH, Park KH, Koh YS, Lee KH, Baik HS, et al. Evaluation of PCR-based assay for diagnosis of spotted fever group rickettsiosis in human serum samples. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12:759-63.
5. Bernabeu-Wittel M, Segura-Porta F. Enfermedades producidas por *Rickettsia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:163-72.
6. Chen TC, Chang K, Lu PL, Liu YC, Chen YH, Hsieh HC, et al. Acute Q fever with hemophagocytic syndrome: case report and literature review. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:1119-22.
7. Koduri PR. Fulminant rocky mountain spotted fever: a hemophagocytic syndrome? *Crit Care Med*. 1996;24:365-6.
8. Iwasaki H, Hashimoto K, Takada N, Nakayama T, Ueda T, Nakamura T. Fulminant *Rickettsia tsutsugamushi* infection associated with hemophagocytic syndrome. *Lancet*. 1994;343:1236.
9. Takami A, Yamauchi H, Asakura H, Ishiyama K, Nakao S. Tsutsugamushi disease (scrub typhus)-associated hemophagocytic syndrome. *Int J Hematol*. 2002;75:337-8.
10. Kokorin IN, Kabanova EA, Shirokova EM. Role of macrophages in infection with *Rickettsia conorii*. *Act Virol*. 1980;24:137-43.

## Evaluación de un nuevo método de inmunocromatografía para la detección rápida de adenovirus en muestras respiratorias de pacientes pediátricos

**Sr. Editor:** Los agentes causales más frecuentes de las infecciones respiratorias agudas en niños son los virus, y de éstos, el virus respiratorio sincitial (VRS) es el aislado con más frecuencia, seguido por rinovirus, adenovirus, *influenza A y B* y *parainfluenzavirus 1, 2 y 3*, aunque virus de reciente descripción como *metapneumovirus* y *bocavirus* parecen tener una incidencia cada vez más importante, sobre todo en lactantes<sup>1-3</sup>.

Las infecciones respiratorias causadas por los adenovirus pueden ser de vías altas (faringitis, laringitis), vías

bajas (broncopatías, bronquiolitis, neumonías) o conjuntivales (conjuntivitis epidémicas), aunque también causan infecciones gastrointestinales, oftalmológicas, neurológicas y genitourinarias.

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado cómo los adenovirus son los causantes del 5-24% de las infecciones respiratorias en los niños de menos de 5 años, y que su incidencia disminuye a medida que aumenta la edad, excepto en comunidades cerradas<sup>2</sup>.

La transmisión se produce a través de aerosoles, por ruta fecal-oral o por contacto con fomites contaminados.

Brotes epidémicos por adenovirus han sido relacionados con infecciones respiratorias comúnmente producidas en invierno y primavera, aunque las infecciones por adenovirus pueden producirse a lo largo de todo el año<sup>4</sup>.

Las infecciones por adenovirus en niños suelen caracterizarse por episodios de fiebre elevada y elevación de niveles de reactantes de fase aguda; estos hallazgos también se producen en infecciones bacterianas<sup>5</sup>.

Poder diferenciar las infecciones víricas de las bacterianas constituye un importante problema clínico, por lo que se debe recurrir al diagnóstico microbiológico para poder identificar el agente etiológico causante de la infección.

El diagnóstico virológico rápido de la infección por adenovirus ha suscitado recientemente interés para mejorar el tratamiento del paciente, así como para evitar tratamientos antibióticos innecesarios<sup>6,7</sup>.

El método de diagnóstico considerado patrón de referencia es el cultivo viral tradicional, pero esta técnica es demasiado lenta para poder tomar decisiones en el tratamiento del enfermo. Incluso cuando se utiliza la técnica de cultivo *shell-vial*, que permite una reducción en la detección del virus a 18-48 h, estos resultados se obtienen demasiado tarde.

El objetivo de este estudio fue comparar los resultados obtenidos con un nuevo test inmunocromatográfico, test Adeno Respi-Strip® (5032 Coris Bio-Concept, Gembloux, Bélgica), con los obtenidos a partir del cultivo celular *shell-vial*. Para ello, se recogieron 155 aspirados nasofaríngeos procedentes de niños menores de 15 años, con diagnóstico de infección respiratoria aguda, atendidos por servicio de urgencias del hospital La Paz, durante el período comprendido entre abril de 2005 y marzo de 2006.

A todas las muestras respiratorias se les realizó el estudio de detección antigénica frente al adenovirus mediante Adeno Respi-Strip®, siguiendo

las instrucciones recomendadas por el fabricante. Es un test de fácil realización y lectura, que no requiere instrumentación adicional y puede ser realizado en menos de 20 min. En paralelo, una alícuota de 200 µl de muestra, fue inoculada en dos viales de las líneas celulares HEP-2 y A-549 (Vircell S.L., Granada, España) y cultivadas mediante la técnica de cultivo-centrifugación *shell-vial*, incubándose durante 48 h a 37 °C. Finalmente, las monocapas celulares fueron fijadas y reveladas por inmunofluorescencia indirecta, con el uso de anticuerpos monoclonales específicos para adenovirus (Vircell). Las muestras, finalmente, fueron visualizadas (x200 y x400) con microscopio de fluorescencia para observar el patrón fluorescente celular característico de la infección por adenovirus.

Se detectó adenovirus en 20 muestras (13%) por *shell-vial* (para la realización de los estudios estadísticos, todas las muestras que fueron positivas por cultivo fueron consideradas verdaderos positivos).

Entre los 20 niños infectados por adenovirus, el 55% fueron varones y el diagnóstico clínico más frecuente fue de bronquiolitis (45%), seguido de faringitis (18%), fiebre faringoconjuntival (11%), tonsilitis (10%) y neumonía (8%). La media de edad fue de 21 meses, con una mediana de 12 y un rango de edad que variaba de 1 a 84 meses. La distribución por edades fue: inferior a 6 meses, 3 casos; entre 6 y 11 meses, 6 casos; entre 12 y 24 meses, 9 casos; entre 25 y 60 meses, 1 caso, y entre 6 y 15 años, un caso.

Tomando como técnica de referencia el cultivo, se obtuvo una sensibilidad del 60%, una especificidad del 95% y, para nuestra prevalencia del 13%, un valor predictivo positivo del 63,16% y negativo de 94,12% (tabla 1).

Nuestros resultados muestran una menor sensibilidad de Adeno Respi-Strip®, si los comparamos con los publicados por Tsutsumi et al<sup>8</sup> y Fujimoto et al<sup>9</sup>, que utilizaron el test *Check Ad*® (AZWELL, Osaka, Japón) para la detección de adenovirus y obtuvieron una sensibilidad del 72,6 y el 95%, respectivamente.

La menor sensibilidad de este test puede explicarse, en parte, por que las muestras fueran recogidas después de la fase aguda de la enfermedad, y que éstas pudieran contener concentraciones antigénicas por debajo del umbral de sensibilidad del reactivo. Tsutsumi et al<sup>8</sup> demuestran en su estudio que el retraso en la toma de la muestra disminuye la sensibilidad del test, por lo que es importante hacer hincapié en que la toma de muestra sea realizada durante los primeros 4 días desde el inicio de la infección.

**TABLA 1. Resultados obtenidos por inmunocromatografía (IC) frente a los obtenidos por *shell-vial***

<i>Shell-vial</i>	Resultados IC		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	12	8	20
Negativo	7	128	135
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>136</b>	<b>155</b>