

Primer caso de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario ST88 productor de leucocidina de Pantón Valentine en España en un paciente con meningitis^{*}

First case of community-acquired Pantón Valentine leukocidin-positive (ST88) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteriemia in Spain in a patient with meningitis

Sr. Director:

Durante mucho tiempo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) ha sido considerado como un patógeno exclusivamente nosocomial asociado en muchas ocasiones a brotes hospitalarios. En los últimos años está emergiendo una nueva situación en la que SARM está asociado a infecciones adquiridas en la comunidad (SAMR-co). Los primeros casos descritos de SARM-co fueron esporádicos y reportados fuera de España, siendo en la actualidad una verdadera endemia en EE. UU., donde es el causante de la mayoría de las infecciones de piel y partes blandas (IPPB). No obstante, en España, el SARM-co sigue siendo, hasta la fecha, un problema infrecuente, caracterizado por causar infecciones no invasivas (preferentemente IPPB, pero también otitis) y con un perfil característico que incluye especialmente a niños y jóvenes de procedencia sudamericana^{1,2}.

A continuación presentamos el caso de un paciente varón de 25 años que acude a Urgencias de este hospital por presentar desde hace 3 días lumbalgia y malestar general. Entre sus antecedentes personales figura el ser natural de República Dominicana, aunque no había viajado a su país desde hacía más de 6 meses. Refiere que unas horas antes de acudir al hospital tenía fiebre de hasta 40 °C con tiritona. No aquejaba cefalea, náuseas ni vómitos ni ningún otro síntoma de interés. En la exploración física se apreció rigidez de nuca y signos meníngeos positivos. Presentó taquicardia (110 l.p.m.), pero el resto de la exploración fue normal. En cuanto a las pruebas complementarias destacamos: en suero, glucosa de 110 mg/dl, recuento de leucocitos de $23,4 \times 10^9/l$, linfocitos 4,0%, neutrófilos 94%, proteína C reactiva de 21,13 mg/dl; en líquido cefalorraquídeo (LCR), proteínas de 135 mg/dl, glucosa de 53 mg/dl, recuento de leucocitos de $1,840 \times 10^9/l$ (96% de neutrófilos). El resto de analítica y pruebas complementarias fueron normales.

Con meningitis bacteriana aguda como motivo de ingreso, el paciente quedó en estudio en la planta de Medicina Interna y se le administró tratamiento antibiótico con vancomicina (1 g/12 h por vía intravenosa [i.v.]) y ceftriaxona (2 g/12 h por vía i.v.). Precisó analgésicos y corticoides durante los primeros días debido a cefalea intensa. Pocas horas después de la extracción de los hemocultivos se informó desde el laboratorio de Microbiología de la observación de cocos grampositivos que se correspondieron con SARM. En la tinción de Gram del LCR se visualizaron numerosos leucocitos polimorfonucleares, pero no se observaron microorganismos y el cultivo fue negativo. El tratamiento se mantuvo, dada la buena evolución del paciente. A las 72 h de comenzar el tratamiento se extrajeron nuevos hemocultivos, que fueron nuevamente positivos. Ante este hallazgo, se añadió rifampicina (600 mg/24 h por vía oral). A las 72 h del cambio de tratamiento los nuevos hemocultivos fueron ya negativos.

Durante el ingreso, se realizó al paciente una tomografía computarizada craneal, que fue normal, y también ecocardiograma transtorácico (en el contexto de una bacteriemia por *S. aureus*), asimismo compatible con la normalidad. No se evidenciaron

complicaciones durante la evolución hasta el alta (solicitada por el paciente), a los 12 días del ingreso, manteniendo tratamiento oral con cotrimoxazol (800/160 mg/12 h) hasta completar 4 semanas. El perfil de resistencia del aislado de SARM solamente incluía a la tetraciclina (además de la oxacilina), siendo sensible al resto de antimicrobianos evaluados (macrólidos, quinolonas, aminoglucósidos, glucopéptidos, ácido fusídico y mupirocina). La concentración mínima inhibitoria de vancomicina fue ≤ 2 mg/l, con microdilución mediante paneles comercializados MicroScan (Dade Behring Inc., West Sacramento, CA) 1,0 mg/l con microdilución (Vitek II [bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia]) y 1,5 mg/l con difusión en agar mediante E-test (BioDisk, Sölna, Suecia). Esta sensibilidad le confería características de un posible SARM-co, hecho reforzado cuando se confirmó que el aislado era productor de leucocidina de Pantón Valentine (LPV). Ante este hallazgo, se realizó al paciente una serie de frotis nasales y cutáneos para averiguar una probable colonización previa, siendo positiva en la localización nasal e inguinal (y negativo el frotis axilar). Se trató al paciente con mupirocina nasal y lavados de clorhexidina, y los frotis de control fueron negativos. Además, se instó a la familia conviviente con el paciente (4 adultos con relación de parentesco) a acudir al hospital para la toma de hisopados nasales, de los cuales ninguno fue positivo.

Las cepas procedentes de hemocultivo y frotis nasal se caracterizaron mediante MLCT (*multilocus sequence typing*)³. estudio del grupo SCCmec (*staphylococcal cassette chromosome mec*)⁴ y tipificación *spa*, correspondiendo ambas cepas al tipo ST88/SCCmec IVd/t1490. Por otro lado, se identificó en ambas cepas mediante PCR y secuenciación el gen *tetK*, asociado a la resistencia a tetraciclina. Respecto a la negatividad del cultivo de LCR pensamos que la explicación más plausible es que se negativizó debido a que se extrajo más de 8 h después de la extracción de hemocultivos, de la hora de ingreso del paciente en Urgencias y de la primera dosis intravenosa de antimicrobianos. Aunque vancomicina difunde pobremente a LCR y ceftriaxona no es en ningún caso tratamiento eficaz frente a SARM, bien pudieron afectar la viabilidad del microorganismo. No obstante, también cabe especular con que se pudiera haber tratado de un caso de meningitis bacteriana con cultivo de LCR negativo y hemocultivo positivo, circunstancia que, aunque infrecuente, es posible, siendo *S. aureus* uno de los agentes causales más frecuentes en estas circunstancias⁵.

En España no se ha publicado ningún caso de meningitis por SARM-co y de los casos de infecciones producidas por este microorganismo, la mayoría de ellas han sido IPPB, exceptuando el caso recientemente publicado por Ruiz de Gopegui et al⁶ que sí se relaciona con una infección invasiva, concretamente con una neumonía que aunque reúne los criterios temporales de caso nosocomial, parece que estaba relacionada con un estado de portador previo. No obstante, la neumonía es una infección conocida y asociada a SARM-co productor de LPV, como en el caso comentado. En otras series españolas (Cercenado et al¹), de 11 casos de infección en Madrid solamente uno se aisló de sangre y en el caso de Barcelona, Manzur et al² comunican 13 infecciones por SARM-co LPV+, de las cuales ninguna era invasiva.

Asimismo, es característica común de los aislados de SARM-co en España la procedencia de países de Sudamérica, especialmente Ecuador^{1,2}. En nuestro caso, el paciente era natural de República Dominicana, país del que no se ha publicado ningún caso en España.

El caso de meningitis por SARM-co publicado en Italia⁷ correspondió, asimismo, con una cepa productora de LPV relacionada con el clon USA 300 (ST8-SCCmec IV), aunque el paciente resultó tener una importante enfermedad de base. El caso que presentamos se produjo en un adulto joven previamente sano, sin ningún factor de riesgo ni enfermedad previa, lo que incrementa

^{*} El contenido de este artículo ha sido presentado como comunicación en la XIII reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sevilla, 3-5 de junio de 2009.

todavía más la preocupación por este microorganismo como patógeno altamente virulento, además de difícilmente tratable. Respecto al tratamiento antimicrobiano que recibió el paciente, se indicó sobre la base de guías de práctica clínica (tratamiento empírico de meningitis bacteriana aguda en paciente de cualquier edad sin inmunodepresión) y no se modificó debido a la excelente evolución del paciente. De hecho, la ceftriaxona no se retiró hasta el noveno día y la rifampicina se continuó hasta el día del alta solicitada por el paciente (duodécimo día). Quizá linezolid hubiera sido un tratamiento para considerar, como en el caso de Valentini et al⁷ (aunque aquí se asoció a teicoplanina y rifampicina durante 5 semanas), pero la sorprendentemente buena evolución del paciente llevó a continuar con el tratamiento inicial.

En España hay diversidad de linajes genéticos en cuanto a SARM-co se refiere. Así, se ha encontrado ST8-SCCmec IV (tipo predominante), ST80-SCCmec IV, ST125-SCCmec IV y ST5-SCCmec IV. El tipo ST88/SCCmec IV es infrecuente, y se ha descrito en algunos países asiáticos, como China o Bangladesh, en países americanos, como Brasil, y en países europeos, como Suecia, Bélgica⁸, Portugal⁹ e Inglaterra¹⁰ (en este último caso, probablemente importado de Bangladesh) pero, hasta donde sabemos, no en España, ni como cepa circulante ni asociado a infecciones invasivas.

Agradecimientos

A la Dra. Ana Vindel del CNM de Majadahonda por la determinación de la LPV.

Bibliografía

1. Cercenado E, Cuevas O, Marín M, Bouza E, Trincado P, Boquete T, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Madrid, Spain: Transcontinental importation and polyclonal emergence of Pantón-Valentine leukocidin-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61:143–9.
2. Manzur A, Domínguez AM, Pujol M, González MP, Limón E, Hornero A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: An emerging threat in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:377–80.
3. Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1008–15.
4. Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5026–33.
5. Fuglsang-Damgaard D, Pedersen G, Schønheyder HC. Positive blood cultures and diagnosis of bacterial meningitis in cases with negative culture of cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:229–33.
6. Ruiz de Gopegui E, Oliver A, Herrero J, Pérez JL. Neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina de origen comunitario productor de leucocidina de Pantón-Valentine. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:533–4.
7. Valentini P, Parisi G, Mónaco M, Crea F, Spanu T, Ranno O, et al. An uncommon presentation for a severe invasive infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in Italy: A case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2008;30:11.
8. Denis O, Deplano A, De Beenhouwer H, Hallin M, Huysmans G, Garrino MG, et al. Polyclonal emergence and importation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harbouring Pantón-Valentine leukocidin genes in Belgium. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:1103–6.
9. Aires-de-Sousa M, Correia B, De Lencastre H, Multilaboratory Project Collaborators. Changing patterns in frequency of recovery of five methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in portuguese hospitals: Surveillance over a 16-year period. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2912–7.
10. Monecke S, Berger-Bächi B, Coombs G, Holmes A, Kay I, Kearns A, et al. Comparative genomics and DNA array-based genotyping of pandemic *Staphylococcus aureus* strains encoding Pantón-Valentine leukocidin. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:236–49.

Carmen Aspiroz^{a,*}, Isabel Martín^b, Carmen Lozano^c
y Carmen Torres^c

^aUnidad de Microbiología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

^bServicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

^cÁrea de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de la Rioja, Logroño, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmenaspiroz@gmail.com (C. Aspiroz).