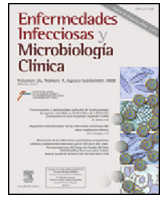




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas científicas

Peritonitis bacteriana espontánea por *Helicobacter pylori* en paciente cirrótico coinfectado por virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis C



Spontaneous bacterial peritonitis due to Helicobacter pylori in a cirrhotic patient with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection

Se presenta el caso de un varón de 46 años, con antecedentes de consumo de drogas por vía parenteral, coinfectado por el VHC (genotipo 1b) y el VIH (en estadio A3) que ingresa por dolor abdominal y ascitis. Un año atrás, el paciente padeció un primer episodio de descompensación edemoascítica con peritonitis bacteriana espontánea, por lo que tomaba norfloxacin en profilaxis secundaria. En el momento del ingreso, el paciente no realizaba tratamiento antirretroviral, tenía un recuento de 199 CD4^+ y una carga viral de ARN del VIH de 21.000 copias/ml, así como $1.070.000 \text{ UI/mL}$ de ARN del VHC. La elastografía hepática un mes antes del ingreso mostraba 35 Kpa, encontrándose en estadio 4 de fibrosis y estadio B de Child-Pugh (bilirrubina $0,5 \text{ mg/dl}$, INR 1,7, ALT 147 UI/L , creatinina $0,72 \text{ mg/dl}$, hemoglobina $10,5 \text{ g/dl}$, 57.000 plaquetas y 3.100 leucocitos/ mm^3). Un año atrás, padeció el primer episodio de descompensación edemoascítica con peritonitis bacteriana espontánea, por lo que tomaba norfloxacin en profilaxis secundaria. La paracentesis realizada al ingreso mostró un líquido inflamatorio (analítica: 800 leucocitos, 93% mononucleares, glucosa 103 mg/dl y $1,1 \text{ g/dl}$ de proteínas). Se inició tratamiento con ceftriaxona y albúmina. A las 84 h de incubación del líquido ascítico inoculado en botellas de hemocultivo (Bact/ALERT[®] FAN, BioMérieux, Marcy l'Étoile, Francia) se apreció crecimiento de bacilos gramnegativos curvados con tendencia a agruparse. A los 4 días del subcultivo, crecieron en cultivo puro en placas de agar-chocolate colonias pequeñas, transparentes, catalasa, oxidasa y ureasa positivas. El análisis de nuestra cepa mediante MALDI-TOF[®] (BioMérieux) no permitió la obtención de perfiles concluyentes para la identificación de la misma. La identificación definitiva del microorganismo se realizó mediante secuenciación del gen 16S ARN r por PCR, obteniéndose una concordancia del $99,9\%$ con secuencias de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (Genbank número 382S94E7014). Un día antes el paciente había solicitado el alta voluntaria. La determinación de sensibilidad a antimicrobianos se realizó mediante Etest[®] (BioMérieux), siguiendo los criterios del EUCAST, observando sensibilidad a tetraciclina, claritromicina y amoxicilina, y resistencia a metronidazol y a levofloxacin. El estudio genotípico mostró 2 mutaciones críticas en el gen *gyrA* (C261 A/C y A272 A/G), así como la ausencia del factor de virulencia *cagA* y la variante alélica *s2m2* del gen *vacA*.

Al conocer el resultado microbiológico se contactó con el paciente, que rehusó ingresar de nuevo; por lo que se le prescribió tratamiento ambulatorio con amoxicilina, claritromicina y omeprazol durante 14 días.

Un mes después, el paciente reingresó con dolor abdominal, ascitis y líquido ascítico de predominio mononuclear. Tanto el cultivo bacteriano como la detección del microorganismo mediante PCR del gen 16S ARN r fueron negativos. El paciente fue tratado empíricamente con ceftriaxona, con resolución del proceso. Debido a la presencia de una peritonitis crónica mononuclear se realizó una resonancia magnética nuclear y una laparoscopia exploradora, ambas sin hallazgos a nivel peritoneal. Los cultivos para micobacterias de los líquidos ascíticos de ambos ingresos fueron negativos. En el primer ingreso se había realizado una endoscopia para el cribado de varices esofágicas, que mostró gastropatía de la hipertensión portal y varices grado I. Esta prueba antecedió al conocimiento del crecimiento del microorganismo en líquido ascítico, por lo que no se realizaron biopsias ni otras pruebas orientadas a la detección de *H. pylori*.

Hasta la fecha se han documentado muy pocos casos en humanos en los que *H. pylori* fuese aislado a partir de muestras ordinariamente estériles^{1–3}, incluyendo series de peritonitis bacteriana espontánea con cultivo negativo y análisis mediante PCR y secuenciación del gen 16S ARN r ⁴. Si bien, la mayoría de casos de peritonitis bacteriana espontánea suceden por translocación bacteriana y siembra hematógena, no podemos explicar cómo llegó al líquido ascítico el microorganismo en este caso dado que no se extrajeron hemocultivos al ingreso. Sin embargo, es bien sabido que otras especies de *Helicobacter* spp. (*H. fennelliae*, *H. cinaedi*) producen bacteriemias en pacientes cirróticos e inmunodeprimidos y crecen en medios líquidos ordinarios⁵. En nuestro caso, la espectrometría de masas (MALDI-TOF[®]) no resultó ser una herramienta útil para la identificación de *H. pylori*⁶. Resulta interesante señalar que el estudio de los factores de virulencia *vacA* y *cagA* (factores de virulencia relacionados con la colonización de la mucosa del estómago) de nuestra cepa mostrase un perfil que difiere significativamente del perfil de cepas que habitualmente colonizan el estómago y el duodeno⁷. Desconocemos si estas diferencias, junto a otras, serían las responsables de un hipotético perfil invasivo en este caso. Por otra parte, resulta interesante ver como el consumo de norfloxacin seleccionó una cepa resistente en este paciente, siendo poco verosímil una contaminación de la muestra como explicación para nuestro caso. Aunque no hay mucha información de la sensibilidad de *H. pylori* a cefalosporinas de tercera generación, la evidencia publicada apoya la hipótesis de que hubiera sido eficaz en este caso, dada la buena evolución del paciente⁸.

Este extraño caso plantea una serie de incógnitas que no somos capaces de responder: ¿se debería incluir *H. pylori* entre las causas

de peritonitis crónica mononuclear en cirróticos? y, estableciendo una analogía con *Neisseria gonorrhoeae*, ¿podrían existir cepas de *H. pylori* con un «perfil invasivo» capaces de producir enfermedad a distancia? ¿es capaz *H. pylori* de producir bacteriemia como otras especies del género *Helicobacter* spp.?

En resumen, se comunica un caso francamente inhabitual, sin poder afirmar si se trata de un caso aislado excepcional o de una entidad infradiagnosticada.

Bibliografía

1. Basso D, Plebani M, Kusters J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2010;15 Suppl 1:S14–22.
2. Ndawula EM, Owen RJ, Mihr G, Borman P, Hurtado A. *Helicobacter pylori* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13:621.
3. Han XY, Tarrand JJ, Dickey BF, Esteve FJ. *Helicobacter pylori* bacteremia with sepsis syndrome. *J Clin Microbiol*. 2010;48:4661–3.
4. Dore MP, Casu M, Realdi G, Piana A, Mura I. *Helicobacter* infection and spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1121.
5. Kamimura K, Kumaki D, Arita M, Kobayashi Y, Mizuno K, Kusama F, et al. First case of bacteremia caused by *Helicobacter cinaedi* in a patient with liver cirrhosis: A case report and literature review. *Clin J Gastroenterol*. 2015;5:306–17.
6. Dubois D, Grare M, Prere M, Segonds C, Marty N, Oswald E. Performances of the Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for rapid identification of bacteria in routine clinical microbiology. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2568–76.

7. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:629–41.
8. Westblom T, Gudipati S, Midkiff B. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to the new oral cephalosporins cefpodoxime, cefibuten and cefixime. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990;9:691–3.

Ledicia Álvarez Paredes^{a,*}, Luis Buzón Martín^b,
María Ortega Lafont^a y Miguel Ángel Morán Rodríguez^b

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lavarezpa@saludcastillayleon.es
(L. Álvarez Paredes).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.12.001>
0213-005X/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Linfocitosis hemofagocítica secundaria a infección por virus de Epstein-Barr de evolución fatal



Haemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Epstein-Barr virus infection with fatal outcome

La mayoría de las primoinfecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB) suelen ser subclínicas y pasan desapercibidas. La mononucleosis infecciosa es la manifestación clínica aguda mejor conocida del VEB y, aunque su resolución suele ser lo habitual, su evolución puede presentar complicaciones, entre las que se describen de forma excepcional síndromes linfoproliferativos como la linfocitosis hemofagocítica (LHH), de elevada gravedad¹.

Presentamos el caso de una LHH secundaria al VEB con evolución fatal.

Varón de 26 años, sin antecedente importantes, que acude a urgencias por clínica de dolor abdominal, vómitos, diarrea y fiebre de hasta 40 °C. A la exploración se palpa esplenomegalia y adenopatías inguinales. Analíticamente destaca: bilirrubina total 5,5 mg/dl, GPT/GOT/SGT 469/382/460 UI/l, fosfatasa alcalina 319 UI/l, LDH 450 UI/l, ferritina 2.632 ng/ml, PCR 10,42 mg/dl, leucocitos $2.250 \times 10^3/\mu\text{l}$ (neutrófilos $1.360 \times 10^3/\mu\text{l}$; linfocitos $0,73 \times 10^3/\mu\text{l}$), hematocrito 35,9% y plaquetas $100.000 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Ingresa en medicina interna, donde su evolución es desfavorable, persistiendo febril, con empeoramiento progresivo del perfil hepático (patrón de citólisis y colestasis), y pancitopenia moderada, con elevado porcentaje de fórmulas inmaduras en sangre periférica. En la TC abdominal se detecta hepatoesplenomegalia con múltiples adenopatías retroperitoneales, ilíacas e inguinales, sugiriendo descartar síndrome mieloproliferativo.

Recibe tratamiento antibiótico de amplio espectro con meropenem y vancomicina. Descartada endocarditis ecográficamente.

Serologías: VIH, CMV y VHC negativo; Paul-Bunnell positivo, con VEB Ag temprano IgG positivo, VEB cápside IgG e IgM positivo, VEB EBNA IgG negativo y VEB EBNA IgM positivo, lo que confirmaba infección aguda por VEB.

Biopsia de adenopatía crural: proliferación linfoide reactiva con características morfológicas e inmunofenotípicas compatibles con

una mononucleosis infecciosa sin presencia de clonalidad demostrada por inmunohistoquímica.

Ingresa en la UCI a los 12 días por insuficiencia respiratoria, desarrollando fracaso multiorgánico (respiratorio, hemodinámico, renal y hepático), precisando soporte vasoactivo, ventilación mecánica y terapia renal sustitutiva. Se completa estudio con PET/TC (no concluyente), estudio de médula ósea (hipercelularidad global, ligeros aumentos de plasmáticas y eosinófilos, y prominente hemofagocitosis), y estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo de médula ósea y sangre periférica (población B muy escasa y sin datos de monoclonalidad, sin detectarse población patológica).

Carga viral del VEB (PCR) elevada en sangre periférica ($4,34 \times 10^5$), en catéter telescópico ($3,29 \times 10^3$) y en broncoaspirado ($6,29 \times 10^6$). Serología para *Leishmania* negativa, descartada también en médula ósea.

En la monitorización analítica persiste ferritina muy elevada (máximo: 19.097 ng/ml), alteración del perfil hepático, hipertrigliceridemia (680 mg/dl), hipofibrinogenemia (87 mg/dl), trombocitopenia (hasta $16.000 \times 10^3/\mu\text{l}$) y neutropenia severa ($N < 100 \times 10^3/\mu\text{l}$), que junto con fiebre alta mantenida, es compatible con la LHH.

Se inicia tratamiento con aciclovir, dexametasona 20 mg/24 h, rituximab 750 mg, etopósido 150 mg (dosis ajustada a insuficiencias renal y hepática), y profilaxis de infección por *Pneumocystis jirovecii* (cotrimoxazol) y antifúngica (posaconazol).

Se repite aspirado de médula ósea a los 12 días persistiendo fenómeno de hemofagocitosis.

No se realizó la determinación de CD25 soluble, cuyos niveles se correlacionan con la actividad de la LHH².

El paciente fallece a los 15 días de estancia en la UCI en situación de fracaso multiorgánico refractario, pancitopenia grave con altas necesidades de transfusión de hemoderivados y hemorragia digestiva alta por gastropatía de estrés, a lo que se asocia edema cerebral con herniación transtentorial secundario a hiperamonemia de causa multifactorial.

La LHH es un síndrome agresivo y potencialmente mortal secundario a anomalías en la activación inmune caracterizadas patológicamente por una proliferación histiocítica generalizada y hemofagocitosis. Los mecanismos fisiopatológicos no son bien