

11,5 g/dL. Los títulos de VDRL disminuyeron a 1/16 después de 5 semanas del inicio del tratamiento.

Seis a ocho semanas después de la lesión sífilítica primaria (chancro), aparecen las manifestaciones secundarias en el contexto de diseminación hematológica del *T. pallidum*, las cuales pueden incluir fiebre, exantema maculopapular con característico compromiso palmo-plantar, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y compromiso renal, entre muchas otras. La afección renal se ha descrito durante la sífilis secundaria, latente y terciaria<sup>3</sup>. En 1935, en una serie de más de 1000 pacientes con sífilis, Herman y Marr describieron un 7,1% de pacientes con proteinuria y un 0,28 con síndrome nefrótico<sup>4</sup>. En los últimos veinticinco años se han descrito menos de 20 casos de dicho compromiso. La presentación más común consiste en una proteinuria no nefrótica con función renal normal. Ahora, respecto a glomerulopatías, la nefropatía membranosa es la más frecuente. El estudio de inmunohistoquímica puede demostrar un patrón conocido como «full house», es decir, con presencia de depósitos que incluyen un gran espectro de componentes como IgA, IgG, IgM, C3 y C1q<sup>5</sup>. Están también descritas la glomerulonefritis mesangioproliferativa, la crescénica con un cuadro rápidamente progresivo y la enfermedad por cambios mínimos. El evento inicial parece ser el depósito glomerular de complejos inmunes formados por anticuerpos antitreponema y antígenos treponémicos<sup>6</sup>. El compromiso no glomerular se ha observado como un cuadro de nefritis intersticial<sup>7</sup>. Por otro lado, se han reportado algunos casos de vasculopatía asociada y hay casos manifestados como masa renal, conocida como guma renal<sup>8</sup>. Los criterios diagnósticos para determinar que una glomerulopatía es de etiología sífilítica son: serología treponémica positiva en paciente con síndrome nefrótico y remisión completa después de terapia con penicilina o la presencia de antígenos o anticuerpos antitreponémicos en depósitos glomerulares al estudio histológico<sup>9</sup>. Respecto al tratamiento, si bien hay diferencias en los distintos casos reportados, con esquemas de penicilina benzatina 2,4 millones de UI que van entre una y tres dosis, el esquema con monodosis es el más aceptado<sup>10</sup>.

Como conclusión, si bien el compromiso renal de la sífilis es infrecuente, debe tenerse en consideración como parte del estudio de los pacientes con glomerulopatías, en especial aquellos

sexualmente activos y con nefropatía membranosa, ya que el tratamiento antibiótico sigue siendo de gran efectividad, permitiendo la remisión generalmente completa de la alteración renal.

## Bibliografía

1. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17073. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>.
2. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates. World Health Organ. 2019;97:548.
3. Hannawi B, Raghavan R. Syphilis and kidney disease: a case report and review of literatura. Nephrology Reviews. 2012;4:e10. <http://dx.doi.org/10.4081/nr.2012.e10>.
4. Hermann G, Marr W. Clinical syphilitic nephropathies. A study of new cases and a survey of reported cases. Am J Syph Neurol. 1935;19:1–29.
5. Zhang Z, Hever A, Bhasin N, Kujubu D. Secondary Syphilis Associated with Membranous Nephropathy and Acute Hepatitis in a Patient with HIV: A Case Report. Perm J. 2018;22:17–062. <http://dx.doi.org/10.7812/TPP/17-062>.
6. Hunte W, Al-Ghraoui F, Cohen RJ. Secondary syphilis and the nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol. 1993;3:1351–5.
7. Chen YC, Lee N, Chang CT, Wu MS. Salt loss and hyponatraemia in a patient with syphilitic nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:1248–50. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh778>.
8. De Carvalho JG, Slongo EL, Sobral AC. Kidney mass and osteolytic lesion: Is it always malignancy? Nephrol Dial Transplant. 2007;22:645–8. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl667>.
9. Chen YM, Marcos LA, Liapis H, Steinberg T, Morrison A. An unusual cause of membranous glomerulonephritis in a patient with HIV. Int Urol Nephrol. 2012;44:983–6.
10. Workowski K, Bolan G. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64:34–50.

Daniel Erlj<sup>a,\*</sup> y Paula Sepúlveda<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Sección de Reumatología, Servicio de Medicina, Hospital del Salvador, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Centro de salud familiar La Estrella, Región del Libertador General Bernardo O'Higgins, Chile

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [danerlij@gmail.com](mailto:danerlij@gmail.com) (D. Erlj).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.09.021>

0213-005X/ © 2020 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. y Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Sepsis y meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b tras fallo vacunal



### Septicemia and meningitis associated with *Haemophilus influenzae* type b vaccine failure

*Haemophilus influenzae* (Hi) representaba la segunda causa de neumonía, sepsis y meningitis bacteriana en menores de 5 años en la era prevacunal<sup>1</sup>. Su incidencia disminuyó drásticamente en España tras la introducción de la vacuna conjugada frente a Hi en el año 2001. Las vacunas disponibles en nuestro medio utilizan el polisacárido polirribosil ribitol fosfato conjugado en su mayoría a toxoide tetánico<sup>2</sup>.

Presentamos el caso de una lactante sana de 9 meses de edad, con calendario vacunal completo, incluyendo 2 dosis de vacuna conjugada frente a Hi (2 y 4 meses). Consulta en Urgencias por fiebre de 48 h de duración, asociada a vómitos, decaimiento y rechazo de tomas. Presenta mal estado general, con tono y fuerza disminuidos, sin exantema ni petequias. Analíticamente se observan 25.890 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 83% de neutrófilos y elevación de proteína C reactiva (161,9 mg/l) y procalcitonina (49,03 ng/ml). El líquido cefalorraquídeo fue turbio, con 2.460 células/mm<sup>3</sup>

(95% polimorfonucleares) e hipoglucorraquia (19 mg/dl). Se inicia tratamiento con cefotaxima, vancomicina y dexametasona. En hemocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo se aísla Hi serotipo b (Hib). Presenta fiebre persistente, realizándose resonancia magnética, donde se visualizan empiemas subdurales milimétricos bifrontales. Se descarta asplenia con una ecografía abdominal. Es valorada por Otorrinolaringología y Neurología, descartando problemas auditivos y neurológicos. La paciente queda afebril el día 12 de ingreso. Se completan 4 semanas de antibioterapia intravenosa.

Se realiza estudio inmunológico, encontrándose títulos de IgG bajos frente a neumococo. El resto de las pruebas, incluyendo subpoblaciones linfocitarias, expresión de moléculas HLA de clase I y II, proliferación con mitógenos, inmunoglobulinas, respuesta vacunal a tétanos y CH50, fueron normales. Tras el alta la paciente evoluciona favorablemente, con desarrollo psicomotor y potenciales evocados auditivos normales. A las 7 semanas se realiza resonancia magnética, con resolución de los empiemas.

La paciente presentó enfermedad invasiva por Hib de acuerdo con la definición del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, que incluye los casos de infección sistémica con aislamiento de Hi o sus ácidos nucleicos en una localización habitualmente estéril<sup>3</sup>.

**Tabla 1**Resumen de casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en menores de 14 años en la Comunidad de Madrid en el periodo 2001–2019

Año	Casos	Edad (años)				Serotipo Hib	TVF Sí
		<1	1-4	5-9	10-14		
2001	1	1	0	0	0	ND	ND
2002	3	0	2	1	0	1	1
2003	1	0	1	0	0	0	0
2004	2	1	0	1	0	1	0
2005	2	2	0	0	0	0	0
2006	0						
2007	0						
2008	5	1	2	1	1	1	0
2009	1	0	0	0	1	0	0
2010	1	1	0	0	0	0	0
2011	4	1	1	2	0	0	0
2012	3	1	2	0	0	1	1 (ID)
2013	2	0	2	0	0	1	1
2014	3	0	3	0	0	1	1
2015	2	2	0	0	0	0	0
2016	6	5	1	0	0	1	1
2017	4	1	2	0	1	0	0
2018	3	1	1	1	0	0	0
2019	3	1	1	1	0	1	1
Total	46	18	18	7	3	8	6

ID: inmunodeficiencia; Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b; ND: no disponible; TVF: fallo vacunal verdadero.

En el caso presentado, la paciente desarrolló sepsis y meningitis a pesar de estar correctamente vacunada para su edad, por lo que se trata de un verdadero fallo vacunal (TVF, por *true vaccine failure*). Este se define como la presencia de enfermedad invasiva por Hib al menos 2 semanas después de haber administrado una dosis de vacuna en mayores de un año o al menos una semana después de haberse administrado  $\geq 2$  dosis de la vacuna antes de los 12 meses de vida<sup>4,5</sup>, como ocurre en esta paciente.

La incidencia de TVF en Hib es muy baja y se ha relacionado con distintos factores: prematuridad, alteración inmunológica (incluyendo inmunodeficiencias humorales, retraso en la maduración del sistema inmune con inmunoglobulinas bajas para la edad y escasa avidéz de anticuerpos antipolirribosil ribitol fosfato), razones técnicas (alteraciones en la administración y/o conservación de la vacuna, empleo de distintas proteínas transportadoras), circulación persistente del microorganismo en la comunidad, movilidad de poblaciones con casos importados, o influencia de factores genéticos o raciales<sup>5–9</sup>. En nuestro caso, el estudio inmunológico fue normal y no identificamos ningún otro factor causal de TVF, aunque no se pudo estudiar la avidéz de los anticuerpos antipolirribosil ribitol fosfato al no estar el test disponible actualmente en nuestro medio.

Realizamos una revisión de los casos de enfermedad invasiva por Hi registrados en la Comunidad de Madrid entre los años 2001–2019<sup>10</sup>. Se identificaron 202, 156 en adultos y 46 en niños (tabla 1). El 78% de los casos pediátricos (36/46) afectó a menores de 5 años, 8 fueron causados por Hib (17,4%) y 6 cumplían criterios de TVF, apareciendo 5 de ellos en los últimos 8 años. Esto corresponde a una incidencia anual de enfermedad invasiva por Hi y por Hib de 0,254 y 0,044 casos por 100.000 habitantes, respectivamente, en niños menores de 14 años.

En conclusión, aunque la vacuna conjugada frente a Hib es muy efectiva, se producen algunos casos de TVF<sup>5</sup>. En estos pacientes se recomienda una evaluación completa, incluyendo

estudio inmunológico<sup>2</sup>. Sin embargo, en la mayoría no se identifica una inmunodeficiencia humoral subyacente<sup>6</sup> y, como ocurre en el caso presentado y en los registrados en las últimas 2 décadas en la Comunidad de Madrid, no se puede establecer la causa del fallo vacunal.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Whittaker R, Economopoulou A, Gomes Dias J, Bancroft E, Ramliden M, Celentano LP; European Centre for Disease Prevention and Control Country Experts for Invasive Haemophilus influenzae Disease. Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:396–404. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161552>.
- Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Manual de Vacunas en línea de la AEP. *Haemophilus influenzae* tipo b [consultado 11 Abr 2020]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-27>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2007. Stockholm: ECDC; 2010 [consultado 11 Abr 2020]. Disponible en: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/101011\\_SUR.Surveillance.of.invasive.bacterial.diseases.in.Europe.2007.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/101011_SUR.Surveillance.of.invasive.bacterial.diseases.in.Europe.2007.pdf).
- Heath PT, Booy R, Griffiths H, Clutterbuck E, Azzopardi HJ, Slack MP, et al. Clinical and immunological risk factors associated with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine failure in childhood. *Clin Infect Dis.* 2000;31:973–80. <http://dx.doi.org/10.1086/318132>.
- Ladhani S, Heath PT, Slack MP, McIntyre PB, Diez-Domingo J, Campos J, et al. Haemophilus influenzae serotype b conjugate vaccine failure in twelve countries with established national childhood immunization programmes. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:948–54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02945.x>.
- Breukels MA, Jol-van der Zijde E, van Tol MJ, Rijkers GT. Concentration and avidity of anti-Haemophilus influenzae type b (Hib) antibodies in serum samples obtained from patients for whom Hib vaccination failed. *Clin Infect Dis.* 2002;34:191–7. <http://dx.doi.org/10.1086/338259>.
- Lee YC, Kelly DF, Yu LM, Slack MP, Booy R, Heath PT, et al. Haemophilus influenzae type b vaccine failure in children is associated with inadequate production of high-quality antibody. *Clin Infect Dis.* 2008;46:186–92. <http://dx.doi.org/10.1086/524668>.
- Purohit P, Al-Obaid IA, Omar NG. The first reported case of possible Haemophilus influenzae type b vaccine failure from Kuwait and literature-review. *J Infect Public Health.* 2014;7:99–105. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2013.07.00>.
- Ladhani S, Oeser C, Sheldon J, Ramsay M, Booy R, Heath PT. Immunoglobulin deficiency in children with Hib vaccine failure. *Vaccine.* 2011;29:9137–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.107>.
- Comunidad de Madrid. Boletín Epidemiológico. Infecciones que causan meningitis (2001–2019) [consultado 22 Sep 2020]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/boletin-epidemiologico>.

Sara López López<sup>a</sup>, Teresa del Rosal<sup>b,\*</sup>, Susana Jiménez Bueno<sup>c</sup> y Fernando Baquero-Artigao<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad Técnica 5, Área Única de Salud Pública, DGSP, Alcobendas, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [teredelrosal@yahoo.es](mailto:teredelrosal@yahoo.es) (T. del Rosal).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.10.005>

0213-005X/ © 2020 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.