

COMENTARI SOBRE ELS CASOS CLÍNICS D'INFECCIONS 2017

Gemma Martínez-Nadal¹, Pedro Puerta-Alcalde², Celia Cardozo², Carolina Garcia-Vidal².

¹ Servei de Medicina Interna

² Servei de Malalties Infeccioses
Hospital Clínic de Barcelona.

Nom autor: Pedro Puerta

Lloc de treball: Hospital Clínic

Data recepció: 1.12.2017

Data acceptació: 10.12.2017

mail: puerta@clinic.cat

Forma de citació: Martínez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Garcia-Vidal C. Comentari casos clínics d'infeccions 2017. ReMUE.c@t 2018;5(1):35-39

El 7 de novembre del 2017 es va realitzar la VIII Jornada de casos clínics d'infeccions als serveis d'Urgències. Aquesta ha estat, un any més, una oportunitat de trobada de professionals amb l'interès comú de compartir experiència i coneixements. Arran de la presentació i la discussió de casos clínics viscuts als nostres Serveis d'Urgències hem gaudit d'unes Jornades molt enriquidores, de les quals en podem trobar una pinzellada en aquesta revista on revisem sis dels casos clínics que es varen presentar.

El primer cas tracta d'un pacient en tractament de manteniment amb Obinutuzumab (anticòs monoclonal dirigit contra el CD20 dels limfòcits) per l'antecedent d'un Limfoma fol·licular, que consulta al Servei d'Urgències (SU) per una alteració progressiva del llenguatge. La instauració progressiva del quadre no suggeria una etiologia vascular i el malalt no presentava febre ni rigidesa de clatell. Així mateix, el tipus de limfoma que tenia el pacient rarament presenta disseminació a nivell de SNC. En aquest context, és important recordar que es tracta d'un pacient sota tractament immunomodulador, amb un risc augmentat d'infeccions oportunistes com podrien ser criptococcosis, toxoplasmosi, tuberculosi o infeccions virals. En el cas presentat, l'absència de febre, així com la instauració subaguda van fer sospitar una possible infecció pel virus JC. Després de la realització d'un TC sense alteracions significatives, el pacient ingressà per completar l'estudi. El diagnòstic es va confirmar mitjançant la realització d'una RMN i una punció lumbar. El virus JC és un polyomavirus humà ubic que infecta al

40-86% de la població general. Després de la primoinfecció, el virus queda latent i en situacions d'immunodepressió es pot reactivar produint una lesió lítica i desmielinitzant dels oligodendrocits cerebrals produint la temuda leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Com en el cas presentat, el diagnòstic de sospita es basa en la presentació clínica més les típiques imatges multifocals a la substància blanca que normalment respecten el còrtex, i el diagnòstic definitiu es realitza al detectar el virus per PCR al líquid cefalorraquidi. Aquest cas ens revela un canvi en el paradigma de la LMP, la qual deixa de ser una afecció exclusiva d'estats avançats de la infecció pel VIH. Als últims anys la LMP per virus JC s'ha mostrat clarament associada a l'ús de Natalizumab, un fàrmac dirigit contra el receptor VCAM-1 fet servir als malalts amb Esclerosi Múltiple. Així mateix, és important tenir-ho present en malalts sota tractament amb fàrmacs anti-CD20 i anti-TNF α . No hi ha tractament per aquesta infecció més enllà de retirar el tractament immunosupressor, i tot i que en aquest cas es va realitzar plasmafèresi, l'efectivitat d'aquesta no està provada.

El segon cas ens llença alguns missatges claus en el maneig als Serveis d'urgències de pacients amb infecció per VIH. Es tracta d'un pacient amb immunosupressió greu per VIH (<100 CD4 de manera perllongada en el temps), el qual consulta al Servei d'Urgències per un quadre suggestiu d'infecció respiratòria que presenta una evolució tòrpida en les primeres hores, amb un

deteriorament hemodinàmic i respiratori (Síndrome de Distrès Respiratori de l'Adult (SDRA)) que requerí intubació orotraqueal i ventilació mecànica. En el maneig inicial a Urgències va haver una prova que dirigí el tractament i canvià el pronòstic del pacient: l'antigenèmia pel *Criptococcus neoformans*, que resultà positiva. La Criptococcosis és una infecció oportunista freqüent en els pacient amb <100 CD4, essent una de les infeccions fúngiques que produeix més mortalitat a nivell mundial. Per una altra banda, cal destacar al igual que al cas previ, que durant els últims anys hi ha una descripció creixent de casos d'infecció per *C. neoformans* en malalts no-VIH amb altres tipus d'immunosupressió, especialment amb els inhibidors de la tirosin-kinasa. En quant a la presentació, habitualment es presenta amb clínica de meningitis amb risc d'hipertensió endocranial greu i potencialment mortal; mentre que l'afectació pulmonar és menys freqüent i amb una variabilitat clínica des d'asimptomàtica a SDRA, podent acompanyar-se o no de meningitis. Per tant, recordar recordar que davant d'un pacient amb immunosupressió greu pel VIH (o per altres causes), que presenta clínica neurològica o respiratòria o febre sense focalitat està indicat descartar una infecció per *C. neoformans*. En cas de confirmar-se el diagnòstic, és important realitzar una punció lumbar amb mesurament de la pressió intracranial (PIC) per tal de descartar afectació meníngia i drenar en cas de $PIC > 20$ mmHg. En aquest pacient s'inicià el tractament de primera elecció segons les guies de la IDSA del 2010 per Criptococcosis greu, que inclouen Amfotericina B i flucitosina com a tractament d'inducció i posterior manteniment amb Fluconazol oral.

El següent cas ens permet repassar el diagnòstic diferencial davant d'una consulta per un exantema disseminat, tot remarcant la importància d'una bona anamnesi i exploració física per tal d'orientar el diagnòstic de sospita. Es tracta d'un pacient amb antecedents a destacar de relacions sexuals de risc, que consulta per un exantema maculo-papular acompanyat de febre i que a l'exploració presenta una úlcera genital no dolorosa. Tot i que l'exantema que presenta seria compatible amb diferents patologies d'etiologia infecciosa o no infecciosa, la presència d'una úlcera genital més el factor epidemiològic de risc ens farien sospitar des del SU d'una Sífilis. Per aquest motiu, es varen realitzar serologies i

detecció per PCR de frotis de lesió genital, alhora que s'administrà una primera dosi de Penicil·lina de 2.4 milions d'unitats. Finalment, es va confirmar la sospita de LUES secundària i es va completar el tractament amb l'administració de 3 dosis separades per una setmana. En els darrers anys s'ha descrit un augment de la incidència de Sífilis, essent aquesta una infecció de transmissió sexual causada pel *Treponema pallidum*. Aquesta espiroqueta és la responsable d'infeccions de gran variabilitat clínica, raó per la qual és coneguda com la "gran simuladora", essent important un alt índex de sospita per tal de realitzar un correcte maneig. El motiu de la importància d'un diagnòstic i tractament correcte radica en la capacitat de latència i generació de formes terciàries. Un bon exemple d'aquests fets seria el següent cas d'afectació neurològica. Es tracta d'un pacient de 24 anys que consulta al SU amb un quadre compatible amb una parèsia del III parell cranial d'unes dues setmanes sense alteracions significatives al AngioTC. L'etiologia més freqüent de paràlisi del nervi oculomotor és la idiopàtica, seguida de la vascular (isquèmia o aneurisma) i la traumàtica; però no podem oblidar de descartar l'etiologia infecciosa, donat que ens canvia el maneig del pacient, especialment en malalts joves amb conductes sexuals de risc. En aquest cas el malalt es va diagnosticar d'una infecció no coneguda per VIH així com un neurolues. En el cas d'afectació neurològica està indicat el tractament antibiòtic endovenós amb Penicil·lina durant 14 dies, essent la Ceftriaxona una opció de segona línia. Com a data curiosa, val la pena apuntar que la sífilis és una malaltia de les més antigues de les que es té consciència, ja que els historiadors mèdics daten el seu origen a l'època precolombina (15000 a.C.) i s'han objectivat lesions òssies patognomòniques a esquelets de l'edat neolítica (2000 a.C.).

El següent cas també ens parla d'una afectació ocular de causa infecciosa, en aquest cas es tracta d'una emergència oftalmològica pel risc de pèrdua de visió: l'Endoftalmitis bacteriana. La principal porta d'entrada d'aquesta infecció són traumatismes o cirurgies oculars prèvies, però en un 2-8% es produeix per disseminació hematògena. Ens presenten una pacient de 80 anys portadora d'una pròtesi mecànica mitral que consulta al SU per un quadre de menys de 24 hores d'un ull vermell i dolorós amb disminució de l'agudeses visual i febre fins a 39°C sense cap altra

focalitat i sense antecedents de manipulacions oculars prèvies. A l'exploració física, la malalta presentava disminució de l'agudeses visual i especialment destacava la presència d'hipòpion; és a dir, la presència de contingut blanquinós a la càmera anterior de l'ull suggerint la presència de pus a aquest nivell. Arran d'aquesta exploració física, es realitzà punció vítria amb obtenció de material purulent que es va enviar al laboratori de microbiologia per cultiu. Finalment, tant els hemocultius com els cultius vitris van ser positius per *Streptococcus gallolyticus* i es va orientar el cas com una endoftalmitis endògena secundària en una pacient amb probable endocarditis infecciosa (EI) sobre vàlvula protèsica. El diagnòstic i el tractament precoç amb antibioticoteràpia sistèmica i especialment local intravítrea és essencials per millorar el pronòstic en les endoftalmitis endògenes. A més a més, en moltes ocasions la realització d'una vitrectomia és essencial per aconseguir la curació. Així mateix, val la pena recordar que *S. gallolyticus* és un coc gram positiu que forma part de la flora comensal del tub digestiu, fa molt temps conegut per la seva associació clàssica amb EI i neoplàsia de colon. Per aquest motiu, davant d'una EI per aquest microorganisme generalment es recomana el despistatge endoscòpic de lesions colòniques.

Un altre cas molt interessant que inicia amb una consulta per diplopia binocular i vertigen i finalitza de manera tòrpida amb el diagnòstic de Romboencefalitis per *Listeria monocytogenes*, ens recorda missatges importants a recordar en el maneig d'aquesta entitat. El primer seria la importància d'una bona exploració neurològica, incloent-hi una valoració de la marxa i les dismetries que ens podrien orientar a afectació de territori posterior, ja bé sigui d'etiologia vascular de territori vertebrobasilar, tumoral o infecciosa, essent necessària la realització d'un TC urgent, que en aquest pacient no mostrava alteracions. A més, durant l'estada a Urgències el pacient presenta un pic febril, la qual cosa ens ha de dirigir a descartar en primer lloc una infecció a nivell de SNC, pel que es realitzà una punció lumbar que resulta patològica amb lleu leucorràquia (20) amb predomini polimorfonuclear. El pacient ingressa per possible meningoencefalitis, però la negativitat dels cultius i PCRs virals del líquid cefalorraquidi i l'estabilitat clínica creen dubtes en el diagnòstic. Durant l'ingrés el pacient presenta de manera sobtada disminució del nivell de

consciència e insuficiència respiratòria que requereixen intubació orotraqueal i ventilació mecànica. Durant aquest episodi s'obtenen els Hemocultius que revelen el factor etiològic del quadre: *Listeria monocytogenes*. A més, la RMN mostra alteracions a nivell del tronc de l'encèfal de predomini dret, les quals són típiques de la romboencefalitis per *Listeria. L. monocytogenes* és un bacil gram positiu epidemiològicament associat al bestiar, així com a la transmissió humana per menjar contaminat, especialment de carns poc cuinades d'estil "delicatessen" i formatges no pasteuritzats. Si bé clàssicament la meningitis o les lesions focals per aquest bacteri s'han associat a nounats, ancians o malalts amb alteració de la immunitat cel·lular, la romboencefalitis pot ocórrer amb malalts prèviament sans amb febre, alteració progressiva dels parells cranials i finalment del tronc de l'encèfal. La literatura descriu que en un només 40% de les infeccions per aquest microorganisme els cultius del LCR resulten positius, si bé aquest percentatge s'eleva al 60% quan es tracta d'hemocultius. D'aquí podem extreure un missatge que pot tenir un impacte en el pronòstic d'aquests pacients: davant d'una clínica neurològica amb febre, especialment si és suggestiva de romboencefalitis, a més de realitzar una punció lumbar hem de recordar d'extreure hemocultius, així com iniciar cobertura antibiòtica empírica precoç. El tractament de la listeriosi és l'Ampicilina. En casos d'afectació del SNC o endocarditis l'adició de Gentamicina al tractament podria ser d'utilitat.

El darrer cas ens aporta un bon exemple de febre en un viatger, tot remarcant la importància dels factors epidemiològics que s'han de valorar: país visitat pel viatger i zona dintre del mateix (rural, urbana, muntanya, zones de bany...), factors de risc durant l'estada (aliments, aigua), si ha realitzat alguna profilaxis (vacunes, quimioprofilaxis), temps d'evolució de la febre respecte dia de retorn, etc. Tots aquests són factors que ens descartaran o orientaran a determinades etiologies, conjuntament amb el quadre clínic del pacient. Així mateix, en primer lloc cal descartar les patologies potencialment mortals, com és la malària, pel que en tot viatger que retorna d'una àrea amb incidència d'aquesta infecció, està indicada la realització d'una gota grossa al SU. En aquest cas es tracta d'un pacient recentment tornat d'una estada de tres mesos a

Pakistan que presenta un quadre de 7 dies de febre iniciat un dia després de la tornada, amb un únic episodi de diarrea seguit d'estrenyiment. En primer lloc es descarta la malària des del SU, i així mateix, s'obtenen Hemocultius i una analítica amb lleu elevació de les transaminases. A les 24 hores s'obtenen cultius positius per *Salmonella* entèrica serovar *typhi*. La febre tifoidea és una infecció d'important prevalença en zones pobres de l'Àsia Sud-Central, el Sud-est asiàtic i el Sud d'Àfrica, especialment en zones d'escassa higiene i control d'aigües residuals; tractant-se d'una malaltia de declaració obligatòria al CatSalut. Donat que els humans són l'únic reservori de *S. typhi* i que la transmissió a zones riques en recursos és molt poc habitual, la història de viatge a una zona de risc és fonamental per la sospita diagnòstica. Pel que fa a la manifestació clínica, sol presentar-se com un procés febril d'inici entre uns 5 i 21 dies des de la ingesta del microorganisme que pot acompanyar-se de simptomatologia abdominal en forma de dolor, diarrea o també estrenyiment. El tractament són les quinolones o cefalosporines de tercera generació. Per últim, val la pena recordar que les taxes de portadors crònics oscil·len entre l'1 i el 6% i és més freqüent en dones i malalts amb colelitiasi o alteracions de la via biliar. Si bé al nostre àmbit aquesta condició de portador crònic no suposa un gran risc, si ho és en zones amb baix control de les aigües, com demostra la famosa història de "Mary la tifoidea", una cuinera que a començaments del segle XX, va infectar fins a 50 persones a Nova York, tres d'aquestes amb un desenllaç fatal, tot i no patir cap símptoma. Finalment, expressar la satisfacció perquè un any més ens hem pogut reunir per gaudir d'aquestes Jornades, desitjant retrobar-nos en les properes!

Agraïments:

Pedro Puerta, Celia Cardozo i Carolina Garcia-Vidal formen part del FungiCLINIC Research group (AGAUR-Project 2017SGR1432 of the Catalan Health Agency). La Dra. Carolina Garcia-Vidal ha rebut la beca INTENSIFICACIÓ del "Strategic plan for research and innovation in health-PERIS 2016-2020" de la Generalitat de Catalunya.

Bibliografia:

[1] Zumla A. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Lancet Infect Dis 2010. doi:10.1016/S1473-3099(10)70089-X.

3099(10)70089-X.

[2] Ho P-R, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. Lancet Neurol 2017;16:925-33. doi:10.1016/S1474-4422(17)30282-X.

[3] Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, Scarpazza C, Prosperini L, Albanese M, et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. Neurology 2017; 88:1144-52. doi:10.1212/WNL.0000000000003740.

[4] Gullo FP, Rossi SA, Sardi J de CO, Teodoro VLI, Mendes-Giannini MJS, Fusco-Almeida AM. Cryptococcosis: epidemiology, fungal resistance, and new alternatives for treatment. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32:1377-91. doi:10.1007/s10096-013-1915-8.

[5] O'Halloran JA, Powderly WG, Spec A. Cryptococcosis Today: It Is Not All About HIV Infection. Curr Clin Microbiol Reports 2017;4:88-95. doi:10.1007/s40588-017-0064-8.

[6] Chamilos G, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Call for Action: Invasive Fungal Infections Associated With Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors Targeting Immune Signaling Pathways. Clin Infect Dis 2018;66:140-8. doi:10.1093/cid/cix687.

[7] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2010;50:291-322. doi:10.1086/649858.

[8] Ghanem KG. Management of Adult Syphilis: Key Questions to Inform the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Table 1. Clin Infect Dis 2015;61:S818-36. doi:10.1093/cid/civ714.

[9] Durand ML. Endophthalmitis. Clin Microbiol Infect 2013;19:227-34. doi:10.1111/1469-0691.12118.

[10] Boleij A, Tjalsma H. The itinerary of Streptococcus gallolyticus infection in patients with colonic malignant disease. Lancet Infect Dis 2013;13:719-24. doi:10.1016/S1473-3099(13)70107-5.

[11] Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to Listeria

- [2] Ho P-R, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017;16:925-33. doi:10.1016/S1474-4422(17)30282-X.
- [3] Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, Scarpazza C, Prosperini L, Albanese M, et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88:1144-52. doi:10.1212/WNL.0000000000003740.
- [4] Gullo FP, Rossi SA, Sardi J de CO, Teodoro VLI, Mendes-Giannini MJS, Fusco-Almeida AM. Cryptococcosis: epidemiology, fungal resistance, and new alternatives for treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:1377-91. doi:10.1007/s10096-013-1915-8.
- [5] O'Halloran JA, Powderly WG, Spec A. Cryptococcosis Today: It Is Not All About HIV Infection. *Curr Clin Microbiol Reports* 2017;4:88-95. doi:10.1007/s40588-017-0064-8.
- [6] Chamilos G, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Call for Action: Invasive Fungal Infections Associated With Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors Targeting Immune Signaling Pathways. *Clin Infect Dis* 2018;66:140-8. doi:10.1093/cid/cix687.
- [7] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010;50:291-322. doi:10.1086/649858.
- [8] Ghanem KG. Management of Adult Syphilis: Key Questions to Inform the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Table 1. *Clin Infect Dis* 2015;61:S818-36. doi:10.1093/cid/civ714.
- [9] Durand ML. Endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:227-34. doi:10.1111/1469-0691.12118.
- [10] Boleij A, Tjalsma H. The itinerary of *Streptococcus gallolyticus* infection in patients with colonic malignant disease. *Lancet Infect Dis* 2013;13:719-24. doi:10.1016/S1473-3099(13)70107-5.
- [11] Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993;16:689-702.
- [12] Mogasale V, Maskery B, Ochiai RL, Lee JS, Mogasale V V, Ramani E, et al. Burden of typhoid fever in low-income and middle-income countries: a systematic, literature-based update with risk-factor adjustment. *Lancet Glob Heal* 2014;2:e570-80. doi:10.1016/S2214-109X(14)70301-8.
- [13] Brooks J. The sad and tragic life of Typhoid Mary. *CMAJ* 1996;154:915-6.