

El cultivo de citomegalovirus en el diagnóstico de síndrome febril agudo prolongado en adultos inmunocompetentes

Sr. Director. El estudio de un síndrome febril agudo prolongado (> 2 semanas) en una persona previamente sana no inmunodeprimida es un hecho relativamente frecuente que plantea un amplio diagnóstico diferencial, en el cual se incluyen tanto procesos banales y habitualmente autolimitados, como enfermedades graves que pueden poner en peligro la vida del paciente. Cuando en la historia clínica faltan síntomas "focales", la exploración física es anodina y la analítica básica es poco remarkable (por ejemplo, parámetros normales excepto velocidad de sedimentación globular [VSG] alta, leve anemia y discreto aumento de GOT (aspartato-amino-transferasa [AST]) y GPT (alanin-amino-transferasa [ALT]) habitualmente se solicitan un gran número de pruebas complementarias con la esperanza de que alguna de ellas resulte positiva. Cuando esto no es así, es probable que la revaloración clínica del paciente, junto con algunos análisis de "segunda línea" relativamente poco costosos, puedan ayudarnos a diagnosticar la enfermedad.

Presentamos el caso de una paciente de 36 años que acudió a la consulta por fiebre diaria de aproximadamente 38°C en las dos semanas y media previas. La paciente era enfermera de nuestro hospital y no refería antecedentes médicoquirúrgicos o epidemiológicos de interés. Junto con la fiebre presentaba únicamente un dolor intermitente en epimesogastrio, ocasionalmente irradiado a ambos hipocóndrios sin náuseas ni vómitos. Tenía un buen estado general y se palpaba una hepatomegalia a 2 cm sin esplenomegalia. No tenía adenopatías periféricas. En el hemograma destacaba una leucocitosis (11.300/mcl) con linfocitosis (42%). La VSG era de 45/75 mm, en la bioquímica destacaban GOT: 57 U/l, GPT: 62: U/l, lactato deshidrogenasa (LDH): 626 U/l y proteína C reactiva 3,28 mg/dl y la orina elemental era normal. No se observaron linfocitos atípicos en sangre periférica. La tuberculina fue negativa. El urocultivo fue negativo y no se llegaron a realizar hemocultivos por temperatura inferior 37,8°C. Se obtuvieron las siguientes serologías: Paul-Bunell: (negativo), virus Epstein-Barr (VEB): anti-VCA (antígeno de la cápside vírica), IgM (negativo) e IgG (positivo), virus de la inmunodeficiencia huma-

na (VIH) (negativo), virus de hepatitis C: (negativo), VHBsAc (positivo) (vacunada), virus de hepatitis A: IgM (negativo), citomegalovirus (CMV): IgM: (positivo), IgG: (positivo), toxoplasmosis: (negativo), lúes: (negativo), brucella: (negativo), *Borrelia burgdorferi*: (negativo), parvovirus B19: IgM (negativo) IgG: (positivo). Se enviaron muestras de orina y sangre para aislamiento de CMV mediante la técnica de centrifugación-cultivo *shell vial* y cultivo en tubo convencional en células MRC-5 (fibroblastos de pulmón embrionario humano). En la muestra de orina, tras 24 horas de incubación a 37°C, se detectó la presencia de antígeno nuclear p72 mediante inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales. En el tubo convencional se observó efecto citopático compatible con infección por CMV al noveno día. El *shell-vial* y el cultivo celular convencional de la capa leucocitaria fueron negativos. La radiografía de tórax no mostraba alteraciones y en la ecografía abdominal se detectó una moderada esplenomegalia homogénea y adenopatías de pequeño tamaño en el hilio hepático (la mayor de 1,5 cm). Se administraron paracetamol y omeprazol. A la semana, la paciente se encontraba mejor, con febrícula de bajo grado (<37,5°C) y con aumento de la VSG (80 mm) y de la citolisis hepática (GOT: 111 U/l, GPT: 170 U/l y LDH: 830 U/l). A las 3 semanas estaba afebril, con transaminasas prácticamente normales, VSG de 25 mm y en la segunda serología se observó un aumento significativo del título de IgG frente a CMV.

El cuadro clínico de nuestra paciente, con su buen estado general y la linfocitosis en sangre periférica eran compatibles con un proceso vírico benigno. Sin embargo, no se podían descartar *a priori* otros procesos más graves, como tuberculosis, brucelosis, lúes, linfoma, etc. Las adenopatías intraabdominales y la esplenomegalia radiológica, aunque inespecíficas, obligaban a descartar estos procesos. Si todos los resultados serológicos iniciales hubieran sido negativos y la paciente hubiera persistido con fiebre, probablemente se habrían solicitado más estudios analíticos, incluyendo marcadores de enfermedades autoinmunes, pruebas de imagen (tomografía axial computerizada, etc.) o incluso, si persistieran las dudas diagnósticas se habría podido plantear la biopsia hepática por la hipertransaminasemia mantenida.

En nuestro caso, la IgM positiva a CMV, junto con la buena evolución clí-

nica y la negatividad del resto de las serologías en fase aguda, hacía muy probable el diagnóstico de infección aguda por CMV. La confirmación definitiva se alcanzó con el cultivo positivo de CMV en orina y el significativo aumento del título de IgG en la segunda serología.

El hallazgo de una viremia o viruria por CMV en personas inmunocompetentes nos confirma el diagnóstico de infección aguda por CMV actual o reciente (en los meses previos) debido a que este virus no suele detectarse en sangre o en orina en estas personas si no están agudamente infectadas¹⁻³ (pueden existir excepciones como en algunos hombres homosexuales que pueden tener viruria asintomática semanas o años después de un episodio de infección aguda)^{4,5}. La situación es completamente diferente en los pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente los infectados por VIH y los trasplantados, los cuales, de manera asintomática pueden presentar viremias intermitentes por CMV y ser excretadores crónicos del virus en orina durante años¹.

La serología aporta un diagnóstico de certeza de infección aguda por CMV únicamente cuando en dos muestras espaciadas entre sí 3-6 semanas se observa una seroconversión de la IgG frente al virus (de negativo a positivo) o una elevación significativa de la tasa de anticuerpos IgG. A diferencia de lo anterior, la interpretación de un valor positivo de la IgM requiere alguna matización. Así, aunque en personas inmunocompetentes una IgM positiva corresponde en la mayoría de los casos a una infección aguda por CMV, en una pequeña proporción de casos puede tratarse de un falso positivo. Las principales causas de falsos positivos de la prueba son: a) la IgM puede en ocasiones persistir positiva durante bastantes meses tras la infección aguda; b) en algunos hombres homosexuales puede aparecer intermitentemente positiva junto con una IgG positiva^{4,5} y c) pueden existir reacciones cruzadas con otras infecciones agudas víricas, principalmente por VEB⁶. Además pueden ocurrir falsos negativos (IgM negativa en infección aguda por CMV) por el período "de ventana" y por problemas de sensibilidad de la prueba¹.

En relación con la infección aguda por CMV en inmunocompetentes solamente queremos indicar que lo habitual es que curse sin sintomatología (80%-95% de la población es seropositiva)^{1,3}. Los casos con afectación visceral grave en un inmunocompetente (neumonitis, miocarditis, encefalitis,

mielorradiculitis, etc.) son tan infrecuentes que suelen ser motivo de publicación^{7,8}.

Finalmente, como consideración práctica, queremos destacar que ante un proceso agudo febril prolongado en un inmunocompetente en el que se sospeche una infección vírica, si la serología frente a diferentes microorganismos, incluida la IgM e IgG a CMV, resulta negativa es aconsejable, además de repetir las serologías, realizar un cultivo para CMV en sangre y en orina (convencional y con técnica de centrifugación-cultivo de *shell vial*) antes de continuar con otras pruebas complementarias. Cuando la IgM a CMV sea positiva en un contexto clínico compatible con una infección aguda vírica no será necesario practicar estos cultivos. Sin embargo, en los pocos casos en los que la IgM a CMV sea positiva pero el cuadro clínico no sea totalmente compatible con una infección aguda por CMV o sea más compatible con otros procesos es recomendable pedir los cultivos víricos como método de confirmación.

Josu Baraia-Etxaburu, Ainhoa Burzako, Manuel Imaz^a, Fernando Ugalde^b, Ramón Teira, Ramón Cisterna^a y Juan Miguel Santamaría

Servicios de Enfermedades Infecciosas
^aMicrobiología y ^bUrgencias. Hospital de Basurto. Bilbao.

Bibliografía

1. Ho M. Cytomegalovirus. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious disease. New York: Churchill Livingstone Inc., 1995; 1:351-1.364.
2. Faucher JF, Abraham B, Segondy M, Jouquet O, Reynes J, Janbon F. Acquired cytomegalovirus infections in immunocompetent adults: 116 cases. Presse Med 1998; 27: 1.774-1.779.
3. Coll I, Sánchez C, Sierra M, Lite J, Garau J. Mononucleosis espontánea por citomegalovirus en el adulto inmunocompetente. Enferm Infecc Microbiol Clin 1995; 13: 224-228.
4. Calicó I, Juvé R, Rodríguez C, Moraga FA, Arcalís L. Aislamiento de citomegalovirus. Med Clin (Barc) 1983; 81: 333-337.
5. Mintz L, Drew L, Miner R, Braff E. Cytomegalovirus infections in homosexual men. Ann Intern Med 1983; 99: 326-329.
6. Aalto SM, Linnavouri K, Peltola H, Vuori E. Immunoreactivation of Epstein-Barr virus due to cytomegalovirus infection. J Med Virol 1998; 56: 186-191.
7. Fernández T, Falcó V, Alegre J, Pahissa A, Calicó I, Martínez JM. Pericarditis aguda por citomegalovirus. Enferm Infecc Microbiol Clin 1988; 6: 276-277.
8. Eddleston M. Severe cytomegalovirus diseases in immunocompetent patients. Clin Infect Dis 1997; 24: 52-56.

Prevalencia de *Chlamydia pneumoniae* en infecciones respiratorias de vías bajas en niños menores de 2 años

Sr. Director. *Chlamydia pneumoniae*, anteriormente llamada *C. psittaci* TWAR, fue definida como la tercera especie del género *Chlamydia* en 1989¹ pero ya se había identificado como agente etiológico de infecciones respiratorias en humanos en 1985². Desde entonces ha estado implicada como agente causal en infecciones agudas y persistentes de las vías respiratorias altas y bajas, exceptuando la amigdalitis, y sobre todo en adultos y niños mayores de 5 años de edad.

El propósito del estudio es conocer la prevalencia de *C. pneumoniae* como agente causal de infecciones respiratorias de vías bajas y como desencadenante de las reagudizaciones del asma en los niños menores de 2 años de edad.

Cincuenta niños dentro de una cohorte de 592, reclutados por el servicio de Pediatría del Hospital del Mar, en Barcelona, para integrar el estudio multicéntrico *Asthma Multi-center Infant Cohort Study* (AMICS) cuyo objetivo es examinar los efectos de la exposición ambiental pre y postnatal en los inicios del asma y la atopia, fueron seguidos prospectivamente desde el nacimiento y hasta los 24 meses de edad.

Los padres (previamente entrenados) establecían contacto telefónico con el personal investigador ante cualquier sintomatología respiratoria sugestiva de afectar las vías respiratorias inferiores. Uno de los investigadores acudía al domicilio en las primeras 24 horas para: realización de exploración clínica para confirmar el cuadro clínico de infección respiratoria de vías bajas o asma y recogida de la muestra de moco nasal.

Las muestras fueron recogidas con una técnica estandarizada: instilación de 2 ml de suero fisiológico e inmediata aspiración mediante sonda nasal y jeringa. Las muestras eran conservadas a 4 °C hasta ser enviadas al laboratorio. El tiempo entre la recogida de la muestra y su llegada al laboratorio fue de 4 a 8 horas.

En los aspirados nasofaríngeos se realizó una técnica de inmunofluorescencia directa comercializada (*Chlamydia pneumoniae* FITC Research Reagent-DAKO Diagnostic, Cambridgeshire, England) de uso rutinario en el laboratorio y con controles positivos y negativos.

Se obtuvieron y analizaron 76 muestras de moco nasal: 60 correspondieron a episodios de infecciones respiratorias de vías bajas diagnosti-

cados según los criterios de Chapel Hill (catarro de vías altas con componente bronquial [40 casos], laringotraqueobronquitis [5 casos], bronquiolitis [9 casos] y neumonía [4 casos]) y 16 a episodios de asma.

Todas las muestras, tanto las procedentes de procesos infecciosos como las de episodios de asma, resultaron negativas para *C. pneumoniae*.

C. pneumoniae está relacionada con infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores, y la mayoría de las infecciones agudas son recurrentes. Un número importante de ellas son asintomáticas como muestra la alta seroprevalencia en adultos.

Aunque existe algún trabajo que considera que *C. pneumoniae* es un hallazgo frecuente en los niños con infecciones respiratorias³, la mayoría de los estudios publicados concluye que no parece ser un patógeno importante como causa de infecciones respiratorias bajas en los lactantes (incluyendo bronquiolitis)⁴, en los niños menores de 2 años^{5,6} y en general en los niños menores de 5 años⁴. Otros trabajos sugieren que la detección de marcadores de infección por *C. pneumoniae* en niños menores de 5 años sanos es excepcional e indica probablemente la presencia de infecciones subclínicas o el hecho de que sean portadores sanos⁷.

Cuando se han analizado muestras de aspirado nasofaríngeo de pacientes mayores de 2 años con asma apenas se han obtenido resultados positivos para *C. pneumoniae*⁸. Aunque algunos autores concluyen que la infección puede desencadenar episodios agudos de sibilancias en niños con asma, esta asociación sólo se da en niños mayores de 5 años de edad⁹.

En este estudio *C. pneumoniae* es una causa infrecuente de infecciones respiratorias de vías bajas y de reagudizaciones del asma en niños menores de 2 años en nuestro medio. Al tratarse de un estudio prospectivo de seguimiento durante 2 años, los datos obtenidos tienen gran valor en cuanto a la epidemiología de la infección por *C. pneumoniae* y nos permitirán completar la evolución de los marcadores de la infección en este grupo de la cohorte, con determinaciones serológicas en las muestras de suero que se conservan en comparación con las que se obtendrán a los 6 años de edad, al finalizar la primera fase del estudio global AMICS.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 95/0314 y 96/0799).