

ción para este caso (debido al tratamiento con hipolipemiantes y azatioprina se evitan los azoles para disminuir el riesgo de interacciones), se consiguió erradicar la tinea. Al igual que los azoles o anfotericina B, terbinafina produce una disminución de ergosterol, en este caso, inhibiendo la escualeno epoxidasa en la membrana celular¹⁰.

La escasa literatura y la falta de puntos de corte para la sensibilidad de los antifúngicos ponen de manifiesto la necesidad de realizar más estudios en cuánto a los tratamientos para este tipo de infecciones.

Las especies de *Prototheca* causan una amplia gama de infecciones en humanos. Estas infecciones pueden ocurrir tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunosuprimidos, aunque las infecciones más graves y diseminadas suelen ocurrir en individuos inmunocomprometidos. Dada su apariencia similar a las levaduras en los medios de rutina, pero con implicaciones muy diferentes para el pronóstico y tratamiento, tanto los clínicos como los microbiólogos deben conocer estos organismos y trabajar en conjunto para garantizar que se proporcionen un diagnóstico y tratamiento correctos.

Bibliografía

1. Lass-Flörl C, Mayr A. Human protothecosis. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:230–42.
2. Gandham NR, Vyawahare CR, Chaudhary N, Shinde RA. Onychoprotothecosis: An uncommon presentation of protothecosis. *Indian J Med Microbiol.* 2015;33:435–7.
3. Wals SV, Jonson RA, Tahan SR. Protothecosis: An unusual cause of chronic subcutaneous and soft tissue infection. *Am J Dermatopathol.* 1998;20:379–82.
4. Pérez Melón C, Camba M, Tinajas A, Otero A, Iglesias A, Armada E, et al. *Prototheca wickerhamii* peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *Nefrología.* 2007;27:81–2.

5. Herrera ML, Vargas A, Campos M. Primer aislamiento clínico de *Prototheca wickerhamii* en Costa Rica. *Rev Med Hosp Nac Niños (Costa Rica).* 1998;33:25–7.
6. González-Avila M, Gómez-Gómez JV, Taxis AP, Imbert-Palafox JL, Becerril-Flores MA, Blasco JL. Uncommon fungi isolated from diabetic patients toenails with or without visible onychomycoses. *Mycopathologia.* 2011;172:207–13.
7. Piyopirapong S, Linpiyawan R, Mahaisavariya P, Muanprasat C, Chaiprasert A, Suthipinittharm P. Cutaneous protothecosis in an AIDS patient. *Br J Dermatol.* 2002;146:713–5.
8. Bandaranayake TD, Paniz Mondolfi A, Peaper DR, Malinis MF. *Prototheca wickerhamii* algaeaemia: An emerging infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2015;17:599–604.
9. Kantrow SM, Boyd AS. Protothecosis. *Dermatol Clin.* 2003;21:249–55.
10. Martín-Aragón S, Benedí J. Antimicóticos dermatológicos. *Farmacia Profesional.* 2004;18:38–49.

Laura Sante^{a,*}, Milagros Cuervo^b, Ana de Andrés del Rosario^c y María Lecuona^b

^a Servicio de Microbiología y Control de la Infección, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laurasante@hotmail.com (L. Sante).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.03.017>
0213-005X/

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

Cryptosporidium hominis IbA12G3: First report of a rare sub-genotype in Spain



Cryptosporidium hominis IbA12G3: primera descripción de un subgenotipo infrecuente en España

Members of the genus *Cryptosporidium* are major contributors to the burden of diarrhoeal disease globally.¹ *Cryptosporidiosis* primarily affect children in resource-poor settings with unsafe drinking water and inadequate sanitary facilities, but also represents a significant health concern in developed nations.² *Cryptosporidium hominis* and *Cryptosporidium parvum*, particularly the former, are the two major causative species of human cryptosporidiosis. To date, at least nine subtype families (Ia, Ib, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ik) have been identified within *C. hominis* by sequence analysis of the 60-kDa glycoprotein (*gp60*) gene.³ Among them, Ia (1.7%), Ib (92.2%), Id (5.1%), and Ie (0.9%) were the subtype families found ($n=529$) in the four largest molecular epidemiological surveys conducted so far in Spain.^{4–7} In these studies, all the Ib samples ($n=152$) molecularly characterized at the sub-genotype level were assigned to IbA10G2.

In December 2017 an 18-month-old male infant complaining of gastrointestinal symptoms including altered intestinal transit, distended abdomen, cramps, and acute, non-bloody watery diarrhoea associated to weight loss (below 25th percentile) and anaemia (serum iron: 24 µg/dL) was admitted to the outpatient clinic of the University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid) for routine coproparasitological examination. The patient had a normal immune status, no contact with pet animals, and

no relevant record of recent travelling abroad, although his father reported travelling to Romania during the same period. A single, concentrated stool sample tested positive for the presence of *Cryptosporidium* oocysts by a rapid immunochromatographic test (Cer Test Biotec S.L., Zaragoza, Spain) and by microscopic examination of a fresh faecal smear stained with the modified Ziehl–Neelsen method. As part of an ongoing research project, a new, fresh aliquot of the faecal material was sent to the National Centre for Microbiology at Majadahonda (Madrid) for genotyping analyses. Total DNA was extracted and purified using the QIAamp[®] DNA stool mini test kit (Qiagen, Hilden, Germany). Molecular characterization of the sample was achieved by PCR amplification of the *gp60* marker.⁸ Amplicons of the expected size (~870 bp) were directly submitted for sequencing. Subsequent sequence analyses confirmed the presence of *C. hominis* IbA12G3, a sub-genotype not previously identified in Spain. A representative nucleotide sequence of the sub-genotype obtained was submitted to the GenBank[®] public repository under the accession number MH161561.

Remarkably, a search using the BLAST tool of the National Centre for Biotechnology Information (NCBI) revealed that only six additional IbA12G3 sequences have been previously deposited in GenBank[®]. This particular *C. hominis* sub-genotype was initially described in a human specimen from UK in 2010.⁹ Further molecular research conducted in the Sonora state (Mexico) allowed the identification of IbA12G3 in four children attending hospital settings, three of them presenting with gastrointestinal and/or nutritional disorders and the remaining one asymptomatic at the moment of diagnosis.¹⁰ Finally, IbA12G3 has also been reported in

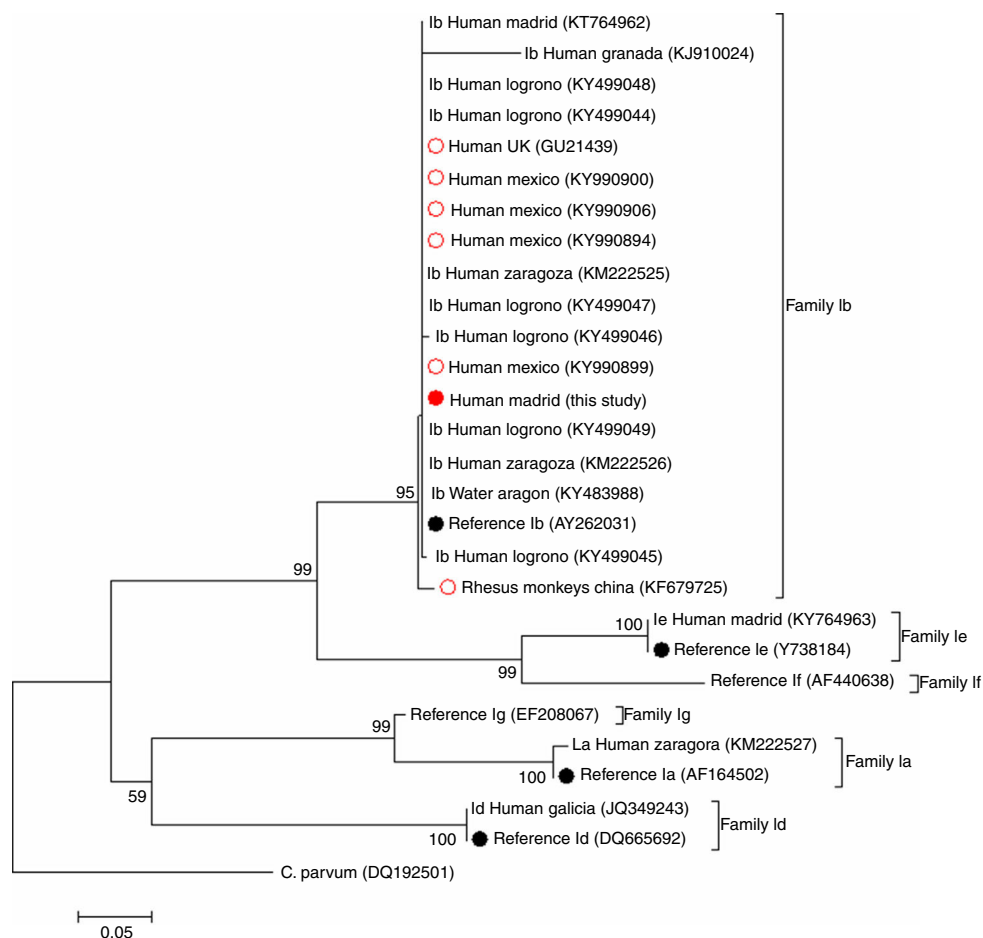


Fig. 1. Phylogenetic tree illustrating the evolutionary relationship of the IBA12G3 sequence generated in the present study (represented by a red filled circle) to other *C. hominis* family Ib sequences previously identified in Spain and other countries at the GP60 locus inferred by a neighbour-joining analysis. Red empty circles represent all human ($n = 5$) and non-human ($n = 1$) primate IBA12G3 sequences reported globally to date. Black filled circles indicate reference sequences from GenBank®. Bootstrapping values over 50% from 1,000 replicates are shown at the branch points. The evolutionary distances were computed using the Tamura 3-parameter method. The rate variation among sites was modelled with a gamma distribution (shape parameter = 1). *C. parvum* was used as outgroup taxa.

seven rhesus macaques (*Macaca mulatta*) housed on monkey farms in China, a finding that may be indicative of potential zoonotic transmission.¹¹ Fig. 1 shows the phylogenetic relationships among the IBA12G3 sequences generated in the present study and those reported in the surveys mentioned above. Appropriated reference sequences and representative sequences of the most frequent *C. hominis* family subtypes circulating in Spanish human populations were retrieved from NCBI and included in the analysis for comparative purposes. As expected, sequences belonging to the family subtype Ib grouped together in a well-defined cluster. Within this group, the IBA12G3 sequence of non-human primate origin was placed into an independent (but closely related) clade, very likely reflecting differences in host adaptation and specificity.

In summary, we show here the first description in Spain of a *C. hominis* human infection by IBA12G3, a very rare sub-genotype only reported before in clinical specimens in UK and Mexico. A host-adapted IBA12G3 variant has been previously identified infecting non-human primates in China, raising doubts about its actual zoonotic potential. Although the origin of the infection in our paediatric case could not be elucidated, we cannot rule out the possibility that this *C. hominis* sub-genotype is naturally circulating in Spain at low frequency rates. This study clearly demonstrates that molecular surveillance of human cryptosporidiosis is key in determining the occurrence or emergence of novel genotypes of the parasite of uncertain pathogenicity and virulence.

riodiosis is key in determining the occurrence or emergence of novel genotypes of the parasite of uncertain pathogenicity and virulence.

Funding

This study was funded by the Health Institute Carlos III (ISCIII), Ministry of Economy and Competitiveness under project MPY 1350/16.

Acknowledgements

The authors acknowledge Marta Hernández de Mingo and María Guerrero for excellent technical assistance, and Dr. Consuelo López for providing relevant epidemiological and clinical information.

Bibliografía

1. Checkley W, White AC, Jaganath D, Arrowood MJ, Chalmers RM, Chen XM, et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for *Cryptosporidium*. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:85–94.
2. Fletcher SM, Stark D, Harkness J, Ellis J. Enteric protozoa in the developed world: a public health perspective. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:420–49.
3. Ryan U, Fayer R, Xiao L. *Cryptosporidium* species in humans and animals: current understanding and research needs. *Parasitology.* 2014;141:1667–85.

4. de Lucio A, Merino FJ, Martínez-Ruiz R, Bailo B, Aguilera M, Fuentes I, et al. Molecular genotyping and sub-genotyping of *Cryptosporidium* spp. isolates from symptomatic individuals attending two major public hospitals in Madrid, Spain. *Infect Genet Evol.* 2016;**37**:49–56.
5. Azcona-Gutiérrez JM, de Lucio A, Hernández-de-Mingo M, García-García C, Soria-Blanco LM, Morales L, et al. Molecular diversity and frequency of the diarrheagenic enteric protozoan *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* spp. in a hospital setting in Northern Spain. *PLoS One.* 2017;**12**:e0178575.
6. Abal-Fabeiro JL, Maside X, Llovo J, Bello X, Torres M, Treviño M, et al. High-throughput genotyping assay for the large-scale genetic characterization of *Cryptosporidium* parasites from human and bovine samples. *Parasitology.* 2014;**141**:491–500.
7. Ramo A, Quílez J, Vergara-Castiblanco C, Monteagudo L, Del Cacho E, Clavel A. Multilocus typing and population structure of *Cryptosporidium* from children in Zaragoza, Spain. *Infect Genet Evol.* 2015;**31**:190–7.
8. Feltus DC, Giddings CW, Schneck BL, Monson T, Warshauer D, McEvoy JM. Evidence supporting zoonotic transmission of *Cryptosporidium* spp. in Wisconsin. *J Clin Microbiol.* 2006;**44**:4303–8.
9. Pangasa A, Jex AR, Nolan MJ, Campbell BE, Haydon SR, Stevens MA, et al. Highly sensitive non-isotopic restriction endonuclease fingerprinting of nucleotide variability in the *gp60* gene within *Cryptosporidium* species, genotypes and subgenotypes infective to humans, and its implications. *Electrophoresis.* 2010;**31**:1637–47.
10. Urra-Quezada A, González-Díaz M, Villegas-Gómez I, Durazo M, Hernández J, Xiao L, et al. Clinical manifestations of Cryptosporidiosis and identification of a new *Cryptosporidium* subtype in patients from Sonora, Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;**37**:e136–8.
11. Karim MR, Zhang S, Jian F, Li J, Zhou C, Zhang L, et al. Multilocus typing of *Cryptosporidium* spp. and *Giardia duodenalis* from non-human primates in China. *Int J Parasitol.* 2014;**44**:1039–47.

Rosario Millán^a, Pamela C. Köster^b, Isabel Fuentes^b, David Carmena^{b,*}

^a *Microbiology and Clinical Parasitology Service, University Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, Spain*

^b *Parasitology Reference and Research Laboratory, National Centre for Microbiology, Health Institute Carlos III, Madrid, Spain*

* Corresponding author.

E-mail address: dacarmena@isciii.es (D. Carmena).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.04.009>
0213-005X/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Eficacia del albendazol tópico en el tratamiento de la larva cutánea migrans en un niño de 2 años



Efficacy of albendazole ointment on cutaneous larva migrans in a 2 years child

La larva migrans cutánea es una infestación causada por la penetración y la migración en la piel de larvas de nematodos (geohelminths). El agente etiológico más frecuente es *Ancylostoma braziliense*, aunque hay otras muchas especies implicadas, como *Ancylostoma caninum* y *Uncinaria stenocephala*¹, según el área geográfica. Su incidencia en nuestro país ha crecido, debido al aumento de viajeros e inmigrantes procedentes de las áreas tropicales y subtropicales en las que este proceso es endémico^{2,3}. La presentación clínica, en forma de lesiones eritematosas de aspecto serpiginoso que avanzan por uno de sus extremos (erupción progresiva o *creeping eruption*), es característica y permite un fácil diagnóstico, sin la necesidad de biopsia^{3–5}. La lesión se suele limitar a la piel, ya que el hombre es un huésped circunstancial y el parásito no puede completar su ciclo vital en él^{3,5}. La evolución es habitualmente benigna y, en la mayoría de los casos, el proceso se autolimita por la muerte de la larva en un período de entre uno y 3 meses^{3,4}.

El prurito intenso, junto con la posibilidad de complicaciones (impétigo por rascado y reacciones alérgicas), hacen que el tratamiento sea obligatorio². Varias modalidades terapéuticas se han usado para su manejo, incluyendo tratamientos físicos como la crioterapia sobre el borde de la lesión, que resulta a menudo dolorosa e ineficaz como monoterapia⁶; tópicos como el tiabendazol, que es difícil de encontrar en muchos países; y sistémicos como el albendazol y la ivermectina, que son eficaces pero pueden causar efectos adversos como molestias gastrointestinales y alteraciones cutáneas. El albendazol puede ocasionar además cefalea, alopecia transitoria, fiebre, aumento de presión intracraneal y elevación de las enzimas hepáticas, mientras que la ivermectina puede provocar taquicardia, hipotensión, mareos y síntomas oculares entre otros^{1,2}. El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras lesiones cutáneas como la sarna, larva currens (estrongiloidiasis), filariasis (*Loa loa*, *Onchocerca volvulus*), gnatostomiasis, paragonimiasis y miasis cutáneas, fascioliasis, infecciones cutáneas bacterianas y fúngicas, y dermatitis de contacto⁷.

Presentamos a un paciente varón de 2 años de edad y 12,5 kg de peso procedente de Senegal, que presentaba desde 6 meses antes unas lesiones serpiginosas e intensamente pruriginosas en ambos miembros inferiores y en glúteo izquierdo, compatibles con larva cutánea migrans (fig. 1A).

El tratamiento recomendado era una sola dosis oral de 12 mg de ivermectina, que brinda tasas de curación del 81–100%, o albendazol 400 mg, que proporciona tasas de curación del 46–100%^{7,8}. Ambos son fármacos eficaces y generalmente bien tolerados, pero pueden causar efectos adversos y deben utilizarse con precaución por vía oral en niños pequeños.

Una alternativa habría sido el tratamiento tópico de la zona afectada con tiabendazol en pomada o solución al 10–15%⁹. El problema es que este medicamento no está comercializado en España, tiene un valor limitado para múltiples lesiones y foliculitis por helmintos, y requiere aplicaciones 3 veces al día durante al menos 15 días^{7,9}. Por otro lado, el tiabendazol oral es poco efectivo cuando se administra como una dosis única (tasa de curación del 68–84%) y es peor tolerado que el albendazol o la ivermectina^{7,8}.

Decidimos por ello utilizar una pasta de albendazol al 10% preparada por aplastamiento de 3 tabletas de 400 mg en 12 g de vaselina, que se aplicó 3 veces al día durante 5 días, presentando evidente mejoría (fig. 1B). Para obtener un mayor efecto oclusivo sobre las lesiones y facilitar la adherencia al tratamiento, cambiamos dicho preparado por una pomada elaborada con 3 tabletas de albendazol de 400 mg diluidas en agua y combinadas con lanolina y vaselina. Ya solo fue necesario aplicarla 2 veces al día durante 5 días más, tiempo suficiente para alcanzar la curación de las lesiones (fig. 1C).

Nuestros hallazgos se suman a los de quienes sugieren que la aplicación de albendazol tópico al 10% durante 10 días, 2 o 3 veces al día según el tipo de formulación que se utilice, es una opción de tratamiento efectivo, seguro y accesible de la larva cutánea migrans en situaciones donde el tratamiento oral está contraindicado^{1,2}.

Financiación

No se ha recibido financiación para la elaboración de este texto.