



INFORME BREVE

Absceso cerebral por *Haemophilus influenzae* serotipo e en un paciente pediátrico con síndrome de Apert

Adela M. Isasmendi^{a,*}, José L. Pinheiro^a, Natalia García Escudé^b, Adriana M. Efrón^c,
María A. Moscoloni^c y Claudia M. Hernández^a

^a Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^c Servicio Bacteriología Clínica, Departamento de Bacteriología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 1 de julio de 2014; aceptado el 10 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Haemophilus influenzae;
Absceso cerebral;
Síndrome de Apert

Resumen

Se presenta el caso de un absceso cerebral causado por *Haemophilus influenzae* tipo e, en un paciente de 12 años con síndrome de Apert. El síndrome de Apert se caracteriza por el cierre prematuro de las suturas craneales. En 2010, el paciente presentó traumatismo craneano en región frontal, fractura y fístula de líquido cefalorraquídeo. En febrero de 2013 consultó por fiebre, vómitos y convulsión tónica clónica generalizada, con deterioro progresivo del sensorio. La tomografía axial computarizada mostró una lesión frontal derecha, edema perilesional, leve dilatación ventricular y pansinusitis. Se diagnosticó absceso cerebral con pioventriculitis y se realizó drenaje. Se obtuvo desarrollo de un cocobacilo gram negativo, que fue identificado como *H. influenzae* serotipo e. Se realizó tratamiento empírico con meropenem (120 mg/kg/día) y vancomicina (60 mg/kg/día). Luego del resultado del cultivo, se rotó a ceftriaxona (100 mg/kg/día) y metronidazol (500 mg/8 h). El paciente cumplió 8 semanas de tratamiento y se observó evolución favorable.

© 2014 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adela_isasmendi@hotmail.com (A.M. Isasmendi).

KEY WORDS

Haemophilus influenzae;
Brain abscess;
Apert syndrome

Brain abscess caused by *Haemophilus influenzae* type e in a pediatric patient suffering from Apert syndrome

Abstract

We report a case of a brain abscess caused by *Haemophilus influenzae* type e in a 12 year-old patient suffering from Apert syndrome. Apert syndrome is characterized by the premature closure of cranial sutures. In 2010 the patient suffered head trauma in the frontal area with cranial fracture and a cerebrospinal fluid fistula. In February 2013 he was admitted to hospital with fever, vomiting and generalized tonic-clonic seizure with deteriorating mental status/progressive sensory impairment. The computerized axial tomographic scan showed a right frontal lesion, perilesional edema, mild ventricular dilatation and pansinusitis. A brain abscess was diagnosed and drained. The clinical sample was then cultured. A gram negative coccobacillus was isolated and identified as *Haemophilus influenzae* serotype e. Empirical treatment was started with meropenem (120 mg/kg/day) and vancomycin (60 mg/kg/day), which was later switched to ceftriaxone (100 mg/kg/day) and metronidazole (500 mg/8 h) after culture results arrived. The patient was discharged in good clinical condition.

© 2014 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El género *Haemophilus* está formado por cocobacilos gram negativos pleomorfos que requieren de factor X, factor V o de ambos para su crecimiento. *Haemophilus influenzae* requiere de ambos y en esta especie se identificaron seis serotipos (a-f) según la composición de la cápsula polisacárida. *H. influenzae* coloniza normalmente la nasofaringe humana y puede causar enfermedades sistémicas, entre ellas neumonía, meningitis, bacteriemia, celulitis, osteoartritis y sepsis, y enfermedades localizadas, como otitis, sinusitis o conjuntivitis.

H. influenzae tipo b ha sido el más importante desde el punto de vista epidemiológico como causa de una alta morbimortalidad en menores de 5 años antes de la introducción de la vacuna conjugada.

La introducción de la vacuna contra *H. influenzae* tipo b en los programas de inmunización de muchos países produjo una reducción marcada en la incidencia de enfermedad invasiva causada por este serotipo y en su portación^{2,10}. Paralelamente generó un incremento de otros tipos capsulares (principalmente a y f) y de aislamientos no capsulados en esas patologías^{1,3,12}. En 1994 la tasa de incidencia de meningitis por *H. influenzae* tipo b en Argentina era de 1,1/100 000; tras la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Vacunación en 1998, la incidencia se redujo al 0,06/100 000 en 2005, según datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS), Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación, 2006⁵.

Desde el punto de vista clínico, *H. influenzae* causa dos tipos de infecciones, una invasiva, generalmente aguda y grave, y otra no invasiva, que por lo común afecta al tracto respiratorio. La infección invasiva se asocia tanto a cepas capsuladas como a las no capsuladas. En nuestro país, el 62 % de las infecciones invasivas registradas en el periodo 2005-2010 (principalmente neumonías y bacteriemias) fueron producidas por *H. influenzae* no capsulados⁵. Estos datos concuerdan con otros hallados en la literatura^{1,2,10,12}. Se han estudiado los factores de virulencia de *H. influenzae* no capsulados para ver por qué pueden invadir sin tener cápsu-

la, y se encontró que poseen factores que confieren resistencia al suero, como el lipooligosacárido.

El objetivo de este informe es describir un caso de absceso cerebral producido por *H. influenzae* tipo e en un paciente de 12 años con síndrome de Apert, el cual fue corregido en 2002.

El síndrome de Apert, o acrocefalosindactilia tipo 1, pertenece a un grupo de enfermedades caracterizadas, entre otras manifestaciones, por presentar craneosinostosis. Se produce el cierre prematuro de las suturas craneales (suturas entre los huesos del cráneo), lo cual hace que la cabeza tome una forma puntiaguda y que se deforme la apariencia de la cara. Su herencia es de carácter autosómico dominante, el gen responsable se localiza en el brazo largo del cromosoma 10⁴.

En 2010 el niño presentó traumatismo craneano en región frontal, fractura y fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR). En febrero de 2013 consultó por fiebre, vómitos y convulsión tónica clónica generalizada con progresivo deterioro del sensorio. Se realizó una tomografía axial computarizada de cerebro, donde se observó una lesión frontal derecha, edema perilesional, leve dilatación ventricular y pansinusitis. Se diagnosticó absceso cerebral frontal con pioventriculitis y se realizó drenaje. Se le efectuó una cirugía plástica de base de cráneo con corrección de una fístula entre el endocráneo y el seno esfenoidal. Comenzó un tratamiento empírico con meropenem (120 mg/kg/día) y vancomicina (60 mg/kg/día). Luego del resultado del cultivo, se rotó a ceftriaxona (100 mg/kg/día) y metronidazol (500 mg/8 h). El paciente evolucionó favorablemente y cumplió 8 semanas de tratamiento.

La muestra fue sembrada en agar sangre, agar chocolate y caldo tioglicolato incubados a 37 °C. La coloración de Gram mostró abundantes leucocitos y se observó la presencia de cocobacilos gram negativos. Se observó desarrollo en agar chocolate con 5 % de CO₂, pero no en agar sangre. La identificación bioquímica se realizó mediante métodos manuales convencionales. La bacteria fue caracterizada como *H. influenzae* por su requerimiento de factores X y V. La ti-

pificación capsular (serotipo e) fue realizada mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por el Servicio de Bacteriología Clínica del INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Se utilizó la técnica de PCR para la detección del gen *OmpP2*, que codifica una proteína de membrana externa exclusiva de *H. influenzae*; del gen *bexA*, necesario para la expresión de la cápsula, y de los genes *cap*, específicos de cada uno de los 6 tipos capsulares^{6,7,13}.

Para la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos, se llevaron a cabo los procedimientos recomendados por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), utilizando la técnica de Kirby-Bauer en agar HTM (*Haemophilus Test Medium*). Además, se realizó detección de β -lactamasa por el método del nitrocefín. La cepa fue β -lactamasa positiva y presentó sensibilidad a cefuroxima, cefaclor, cloranfenicol, ciprofloxacina y trimetoprima-sulfametoxazol.

En la literatura existe escasa información sobre las infecciones invasivas por *H. influenzae* tipo e. Se han presentado casos esporádicos de meningitis, neumonía y bacteriemia^{8,11,14}.

Este aislamiento representó el único caso de *H. influenzae* tipo e en absceso cerebral recibido en el Laboratorio Nacional de Referencia del INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán (LNR) desde el año 2000 hasta abril del 2014. En la Argentina no existen casos publicados de absceso cerebral producido por *H. influenzae* tipo e.

H. influenzae tipo e representó el 1,0 % de los aislamientos de *H. influenzae* de infecciones invasivas recibidos en el LNR en el período 2005-2010 y estuvo asociado a neumonía y meningitis⁵. Estos datos concuerdan con otros hallados en la literatura y muestran lo que sucede en otras regiones geográficas⁹.

La disminución de las infecciones por *H. influenzae* tipo b, como resultado de la introducción de la vacuna, ha generado la emergencia de enfermedades causadas por otros serotipos de *H. influenzae*. La distribución de las enfermedades invasivas por *H. influenzae* no-b muestra variaciones geográficas, los serotipos a, e, f y los no tipificables son los predominantes en diferentes regiones^{3,15}.

En la Argentina, como resultado de la introducción de la vacuna contra *H. influenzae* tipo b en los programas de inmunización, se observó la disminución de infecciones causadas por ese serotipo y el aumento de enfermedad invasiva causada por *H. influenzae* capsulados no-b y no capsulados, estos últimos especialmente en neumonía y bacteriemia⁵. Estos datos concuerdan con otros hallados en la literatura^{1,2,10,12}.

Los datos disponibles sugieren que la epidemiología y el significado clínico de *H. influenzae* tipo e son diferentes a los del tipo b, ya que la mayoría de las infecciones por este microorganismo suceden en adultos con enfermedades de base como inmunosupresión y enfermedades respiratorias crónicas.

Consideramos que es necesaria la correcta tipificación capsular para diferenciar un posible caso de falla vacunal respecto de una infección por un serotipo capsular distinto del b.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Horacio Lopardo por la revisión del manuscrito y sus valiosos aportes.

Bibliografía

1. Adam H, Richardson S, Jamieson F, Rawte P, Low D, Fisman D. Changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* in Ontario, Canada: evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination. *Vaccine*. 2010;28:4073-8.
2. Adams W, Deaver K, Cochi S, Plikaytis B, Zell E, Broome C, Wenger J. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA*. 1993;269:221-6.
3. Cardoso MP, Pasternak J, Giglio AE, Casagrande RR, Troster EJ. Meningitis due to *Haemophilus influenzae* type f. Einstein (Sao Paulo). 2013;11:521-3.
4. Cohen M.M. Jr, Kreiborg S. An updated pediatric perspective on the Apert syndrome. *Am J Dis Child*. 1993;147:989-93.
5. Efron AM, Moscoloni MA, Reijtmans V, Regueira M. Vigilancia de serotipos en infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* en la Argentina en la era de la vacuna conjugada contra el serotipo b durante el período 2005-2010. *Rev Argent Microbiol*. 2013;45:240-7.
6. Falla T, Crook D, Brophy L, Maskell D, Kroll J, Moxon E. PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2382-6.
7. Forbes K, Bruce K, Ball A, Pennington T. Variation in length and sequence of porin (omp2) alleles of noncapsulate *Haemophilus influenzae*. *Mol Microbiol*. 1992;6:2107-12.
8. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, Fogarty J, Moloney AC, Ramsay ME, Moxon ER. Non-type b *Haemophilus influenzae* disease: clinical and epidemiological characteristics in the *Haemophilus influenzae* type b vaccine era. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:300-5.
9. Ladhani S, Slack MP, Heath PT, von Gottberg A, Chandra M, Ramsay ME; European Union Invasive Bacterial Infection Surveillance participants. Invasive *Haemophilus influenzae* disease, Europe, 1996-2006. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:455-63.
10. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:302-17.
11. Sadeghi-Aval P, Tsang RS, Jamieson FB, Ulanova M. Emergence of non-serotype b encapsulated *Haemophilus influenzae* as a cause of pediatric meningitis in northwestern Ontario. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2013;24:13-6.

12. Tsang R, Sill M, Skinner S, Law D, Zhou J, Wylie J. Characterization of invasive *Haemophilus influenzae* disease in Manitoba, Canada, 2000-2006: invasive disease due to nontype b strains. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1611-4.
13. van Ketel RJ, de Wever B, van Alphen L. Detection of *Haemophilus influenzae* in cerebrospinal fluids by polymerase chain reaction DNA amplification. *J Med Microbiol*. 1990;33: 271-6.
14. Wu TC, Ferguson RP, Gabel RL. Pneumonia caused by *Haemophilus influenzae* serotype E. *Am J Med Technol*. 1982;48:617-9.
15. Zanella RC, Bokerman S, Andrade AL, Flannery B, Brandileone MC. Changes in serotype distribution of *Haemophilus influenzae* meningitis isolates identified through laboratory-based surveillance following routine childhood vaccination against *H. influenzae* type b in Brazil. *Vaccine*. 2011;29:8937-42.