

Causa inusual de meningitis en pacientes infectados por HIV-1

Recibido: 19-12-2016 Aceptado: 24-02-2017

Graciela Guaragna¹, Arnaldo Casiro², Mariela Shijman³,
Raquel Rollet⁴, Jorge A. Benetucci⁵.

Resumen

La infección por HIV suele ser un campo propicio para la aparición de complicaciones de causas inusuales, entre ellas, las infecciones por gérmenes extremadamente infrecuentes. Las distintas subespecies de *Streptococcus bovis* suelen presentarse como bacteriemias o endocarditis asociadas, con mucha frecuencia, a tumores benignos o malignos de las regiones colorrectal, gástrica, pancreática o hepatobiliar.

Se presenta un caso raro de meningitis por *Streptococcus gallolyticus* en un paciente adulto infectado por HIV, sin evidencia alguna de las asociaciones o localizaciones mencionadas y con características clínicas y licuorales que pueden inducir a pensar en diagnósticos distintos y, por ende, a tratamientos no apropiados.

Un sistema inmunológico deteriorado suele ser el escenario determinante para la emergencia de estas raras complicaciones.

Palabras claves: *Streptococcus gallolyticus*, meningitis, HIV

Inusual causa de meningitis en una paciente infectada por HIV-1

Las infecciones bacterianas del sistema nervioso central, excluidas las micobacterias, son más frecuentes en personas que viven con HIV comparados con las personas no infectadas alcanzando, en algunos estudios, una incidencia anual hasta 8 veces mayor (1). En general, los agentes causales, los factores predisponentes, la signo-sintomatología clínica, la evolución y las tasas de mortalidad no suelen diferir en forma significativa entre ambas poblaciones.

¹Hospital General de Agudos Dr Teodoro Alvarez. Grupo de Trabajo de Infectología.

²Hospital General de Agudos Dr Teodoro Alvarez. Grupo de Trabajo de Infectología.

³Sección Microbiología del Hospital General de Agudos Dr Teodoro Alvarez.

⁴Unidad de Bacteriología del Hospital de Infecciosas Dr Francisco J. Muñiz.

⁵Hospital de Infecciosas Dr Francisco J. Muñiz y Facultad de Medicina de la UBA.

Grupo de Trabajo en Infectología y Sección Microbiología del Hospital General de Agudos Dr Teodoro Alvarez.

Unidad de Bacteriología y Departamento de Infecciosas del Hospital de Infecciosas Dr Francisco J. Muñiz y Facultad de Medicina de la UBA.

Dirección para correspondencia:

Dr. Jorge A. Benetucci. Ciudad de la Paz 461, 4° Piso, Dto "D".

Teléfono: 4553-1677 Correo electrónico: jbenetucci@fibertel.com.ar

Conflicto de intereses:

Los autores expresan no poseer conflicto de intereses.

El motivo de esta presentación es comunicar un caso de meningitis bacteriana, en una persona adulta HIV reactiva, provocada por un germen infrecuente, *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianum*.

S. gallolyticus pertenece al grupo *Streptococcus bovis* y comprende tres subespecies: *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (antes *S. bovis* biotipo I), *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianum* (antes *Streptococcus bovis*, biotipo II.2) y *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus*.

Esta especie bacteriana suele ser aislada en personas con bacteriemia o con endocarditis, generalmente asociadas a neoplasias colorrectales, de la vía biliar, vesícula o duodeno.

Entre las pruebas fenotípicas útiles para la diferenciación del grupo *S. bovis* se encuentran la hidrólisis de arginina, la fermentación de manitol y sorbitol, las reacciones de Voges-Proskauer, el crecimiento en medios con bilis, hemólisis alfa o no-hemólisis, serogrupo D de Lancefield, y para la diferenciación de las especies del grupo son útiles la detección de beta-glucuronidasa y la fermentación de manitol, entre otras.

Según estas pruebas, tradicionalmente se clasificaba a este grupo como *Streptococcus bovis* biotipo I (manitol +), biotipo II/1 (manitol negativo, beta glucuronidasa negativa) o biotipo II/2 (manitol negativo y beta glucuronidasa +).

El biotipo I corresponde al actual *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*. El biotipo II se divide en II/1 que incluye al *Streptococcus infantarius* con sus dos subespecies: *infantarius* y *coli* (antes *S. lutetiensis*) y II/2 que corresponde a *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. Actualmente, las técnicas de biología molecular, entre otras, permiten identificar las subespecies de *S. gallolyticus*.

Estos cambios en la clasificación taxonómica pueden conllevar una subestimación de los casos de infecciones causados por *S. gallolyticus* ya que en publicaciones anteriores aparece identificado como *S. bovis* biotipo I o II.2, mientras que, en las más recientes, se ajusta la identificación a la clasificación actual de la especie y sus subespecies.

Caso clínico: mujer de 42 años de edad, que ingresa el 07/02/2014 al Hospital Álvarez con un cuadro de cefalea pulsátil, fiebre y fotofobia de 72 horas de evolución. Entre sus antecedentes se destaca el diagnóstico de infección por HIV-1 durante un embarazo en 2010, habiendo recibido ZDV/3TC/NVP como profilaxis de la transmisión vertical, esquema que ella mantuvo durante 18 meses y suspendió por su voluntad. En

2011 padeció una tuberculosis (TBC) ganglionar por la que recibió tratamiento antifímico completo realizado en Perú.

Los estudios complementarios mostraron una tomografía computada de cerebro (TAC) sin evidencia de lesiones ocupantes de espacio (LOE). La punción lumbar (PL) permitió obtener un líquido cefalorraquídeo (LCR) de aspecto ligeramente turbio, con una glucorraquia de 27 mg/ml, proteinorraquia de 69 mg/ml, 40 células a predominio linfocitario, antígenorraquia para *Cryptococcus* y coloración con tinta china negativas. El examen directo con la coloración de Gram y el cultivo para gérmenes comunes, la coloración de Ziehl-Neelsen y el cultivo para micobacterias también fueron negativos.

Las pruebas por PCR para Enterovirus, virus de Epstein Barr, del *herpes simple* y *herpes zoster* también fueron negativas. La carga viral (CV) para HIV-1/2 por RT-PCR arrojó un resultado de 61.471 copias (Log 4,78) y el recuento de linfocitos TCD4+, por citometría de flujo, fue de 168 células (11%).

Por los antecedentes clínicos y las características del LCR se interpreta el cuadro como una meningitis tuberculosa y se indica tratamiento con cuatro drogas de primera línea (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) durante dos meses, continuando la segunda fase con isoniacida 300 mg diarios y rifampicina 600 mg 3 veces por semana. La evolución fue favorable y luego de completar la primera fase del tratamiento antibacilar se inicia el tratamiento antirretroviral con TDF/3TC/EFV con buena tolerancia y adherencia egresando en buenas condiciones.

A las 8 semanas, el control infectológico evidenció una CV de 2.433 copias (Log 3,3) y el recuento de TCD4+ alcanzó las 245 células (14%). Se planificó una nueva carga viral para el mes siguiente pero la misma no fue concretada.

El 05/11/2014 es reinternada por presentar fiebre, cefaleas intensas, alteraciones del sensorio, convulsiones tónico-clónicas y relajación de esfínteres. Se realizó una nueva TAC que mostró dilatación ventricular, atrofia cortical difusa y ausencia de LOE, una PL que permitió obtener un LCR de aspecto límpido, glucorraquia de 35 mg/ml con una glucemia simultánea de 86 mg/ml, una proteinorraquia de 40 mg/ml, 10 células a predominio mononuclear, coloraciones de tinta china y de Ziehl-Neelsen negativas lo mismo que los cultivos para micobacterias y hongos. Se tomaron muestras para hemocultivos para gérmenes comunes.

Hasta el momento de su reingreso estaba con tratamiento antirretroviral (sin poder certificar que no se encontrara en fallo ya que no hubo más controles) y rifampicina trisemanal asociada a isoniacida diaria. La serología para HTLV-I/II fue negativa.

Se indicó tratamiento de sostén y a las 72 horas el laboratorio informa que en las dos muestras de sangre para hemocultivos y el LCR desarrolló *S. gallolyticus*, posteriormente identificado como subespecie *pasteurianus* (Vitek-2 Biomerieux, USA).

Se inicia tratamiento con Ampicilina 8 gr. diarios por vía endovenosa pero la evolución fue tórpida falleciendo a los 15 días de este último diagnóstico.

Discusión

Es habitual que estas infecciones requieran de algún deterioro de base y nuestra paciente mostró la existencia de una infección por HIV con deterioro inmunológico, evidenciado por el recuento bajo de linfocitos TCD4+ sumado al antecedente de la TBC ganglionar. En ambas internaciones la clínica se correspondía con un síndrome meningoencefalítico (más severo en la segunda admisión) y las características del LCR fueron bastante similares en ambos ingresos, aunque no podemos afirmar que los dos episodios fueran por una misma causa.

En la última internación, el hallazgo del mismo germen en sangre y en LCR jerarquiza el diagnóstico de bacteriemia con localización meníngea. Dada su precaria condición clínica y la evolución rápida hacia el óbito no permitió completar los estudios destinados a comprobar la existencia de endocarditis o de una neoplasia digestiva, aunque la clínica no mostraba nada que hiciera sospechar la existencia de alguna de esas patologías ya que no se registró la presencia de soplos o manifestaciones embólicas.

Las infecciones por *S. gallolyticus* son infrecuentes y sus formas de presentación habituales suelen ser las bacteriemias, con o sin localización endocárdica y, raramente, las meningitis. Es habitual que las cepas predominantes se asocien a condiciones clínicas bastante definidas, lo que sugiere la necesidad de profundizar los estudios para diagnosticarlas, además de una correcta identificación de las subespecies.

En un meta-análisis sistemático llevado a cabo por A. Boleij y colaboradores (3) se pudo determinar que, aquellos pacientes infectados por *S. bovis* y evaluados desde el punto de vista colorrectal, el 69% tenía

adenomas o carcinomas a ese nivel, tasa que supera a la observada en la población general asintomática.

Por otra parte, cuando se analizó la relación entre las distintas subespecies de *S. bovis* se pudo observar que los pacientes infectados con *S. bovis* biotipo I, el riesgo de padecer un adenoma o carcinoma colorrectal o una endocarditis infecciosa era significativamente mayor comparados con los pacientes infectados por subespecies del biotipo II.

Además, se pudo observar que el carcinoma colorrectal era más frecuente en pacientes con endocarditis por *S. bovis* comparados con los que tenían infecciones en otros sitios.

En otro estudio, J. Corredoira-Sánchez observó una clara diferencia entre las infecciones por *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* y por *S. infantarius* y su asociación con el carcinoma colo-rectal (63,3% vs. 10,3%. $P < 0,001$) (4), mientras que B. Romero no halló diferencias cuando se comparó *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* y *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* en las mismas situaciones clínicas (5).

En un estudio prospectivo de bacteriemias por *S. bovis* realizada entre 1988 y 2012 se siguieron 119 episodios por *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* y 29 por *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* pudiéndose realizar una colonoscopia en 108 y 22 pacientes respectivamente.

Se halló una neoplasia colónica en 77 (71%) de los pacientes con bacteriemia por *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* y solo en 5 (23%) de los que padecieron la infección por *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* ($p=0,001$). Las tasas de adenoma avanzado y no avanzado de colon también fueron mayores en los pacientes del primer grupo (6).

Recientemente, una revisión realizada en Taiwán y destinada a determinar la relación entre aislamientos de *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* y neoplasias del tracto digestivo, permitió determinar que el 73% de las bacteriemias fueron por esta subespecie y la mitad de los pacientes tuvieron alguna neoplasia subyacente. Mientras los aislamientos por *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* mostraron una significativa asociación con endocarditis los de *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* tuvieron una mayor relación con neoplasias del tracto digestivo tanto gástricas, pancreáticas, colónicas como hepatobiliares.

Paralelamente, estos últimos aislamientos mostraron altas tasas de resistencia a macrólidos y clindamicina (7).

El compromiso neurológico en adultos, por estos gérmenes, es infrecuente y los reportes publicados suelen estar referidos a casos pediátricos.

De hecho, en el Hospital de Infecciosas Dr Francisco J. Muñiz, en el período 2011-2015, se procesaron 4071 muestras de LCR de adultos y solo se obtuvo un aislamiento de *S. gallolyticus*, subsp. *gallolyticus* (datos no publicados).

En 2010, ASSturt, de la Universidad de Stanford, publica un caso de meningitis bacteriana en un adulto de 75 años que había sufrido una proctitis actínica secundaria a la irradiación de un cáncer de próstata padecido años antes. Inicialmente, y desde el punto de vista fenotípico, el aislamiento fue rotulado como de un *S. bovis* grupo D biotipo II/2. La secuenciación de los genes 16S rRNA permitió clasificarla como *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. En este trabajo describe solo 5 casos de meningitis por *S. bovis* biotipo II/2 desde 1993 a la fecha de la publicación (8).

El estudio de una cohorte holandesa de meningitis adquiridas en la comunidad, sobre 1561 episodios se diagnosticaron 5 casos de meningitis por *S. gallolyticus* (0,3 %) donde uno solo se relacionó con patología colónica y no hubo casos de endocarditis.

Combinados con otros 37 casos comunicados en la literatura (total 42 pacientes, mediana de edad 59 años) el 50 % tenía factores predisponentes tales como cáncer, terapia inmunosupresora, alcoholismo, infección por HIV/HTLV-I/II, endocarditis e infestación por *Strongyloides stercoralis* (9).

En lo que respecta a la sensibilidad a los antibióticos, estos gérmenes suelen ser sensibles a los betalactámicos, especialmente a la penicilina y a la ampicilina y a los aminoglucósidos y se han detectado tasas de resistencia a eritromicina del 38 %, del 23 % a fosfomicina, 10 % a levofloxacina, 6 % a tetraciclinas y 4 % a cotrimoxazol (5).

Como conclusión podemos destacar que las infecciones por gérmenes del género *Streptococcus gallolyticus* son infrecuentes, aunque debido a los cambios taxonómicos realizados en los últimos 20 años sobre la base de los nuevos métodos moleculares, aún no del todo incorporados a la clínica, es posible que haya subregistro.

Generalmente se admite que las distintas formas de inmunodeficiencia que pueden padecer los pacientes serían un factor predisponente para su adquisición ya que se las suele hallar muy relacionadas con neoplasias digestivas, tanto colorrectales como hepatobiliares, gástricas o pancreáticas. Algunas subespecies, especialmente las del denominado biotipo I, se relacionan claramente con bacteriemias y endocarditis además de las mencionadas patologías oncológicas.

Otras subespecies, como las del biotipo II pueden ser agentes causales de meningitis bacterianas en neonatos, niños y adultos mayores.

Presentamos un caso de una mujer de mediana edad, infectada por HIV-1 y con deterioro inmunológico que padeció dos episodios meningoencefalíticos, el segundo de ellos claramente causado por *Streptococcus gallolyticus* subespecie *pasteurianus*.

Referencias

1. Van Veen KE, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in patients with HIV: A population-based prospective study. *J Infect* 2016, Mar;72(3):362-8 doi: 10.1016/j.jinf.2016.01.001. Epub 2016 Jan 14.
2. Romero-Hernández B, del Campo R, Cantón R. *Streptococcus bovis*, situación taxonómica, relevancia clínica y sensibilidad antimicrobiana. *EnfermInfecc Microbiol Clin*, 2013; 31(Supl 1):14-19
3. Boleij A, van Gelder MMHJ, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 53:870-8
4. Corredoira J, Coira A, Iñiguez I, Pita J, Varela J, Alonso MP. Advanced bowel cancer associated with *Streptococcus infantarius* (former *S.bovis* II/1) sepsis. *Int J Clin Pract* 2013; 67:1358-9
5. Romero B, Morosini M, Loza E et al. Reidentification of *Streptococcus bovis* isolates causing bacteremia according to the new taxonomy criteria: still an issue? *J Clin Microbiol* 2011 ;49:3228-33
6. Corredoira J, Garcia-Garrote F, Rabuñal R, et al. Association between bacteremia due to *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (*S. bovis* I) and colorectal neoplasia: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2012; 55:491-96
7. Sheng WH, Chuang YC, Teng LJ, Hsueh PR. Bacteremia due to *Streptococcus gallolyticus* subspecies *pasteurianus* is associated with digestive tract malignancies and resistance to macrolides and clindamycin. *J Infect* 2014 Aug;69(2):145-53
8. Sturt AS, Yang L, Sandhu K, Pei Z, Cassai N and Blaser MJ. *Streptococcus gallolyticus* subspecies *pasteurianus* (Biotype II/2), a newly reported cause of adult meningitis. *J Clin Microbiol* 2010, 48: 2247-9
9. Van Samkar A, Brouwer MC, Pannekoek Y, van der Ende A, van de Beek D. *Streptococcus gallolyticus* meningitis in adults: report of five cases and review of the literature. *Clin Microbiol Infect* 2015 Dec;21 (12):1077-83. Doi:10.1016/j.cmi.2015.08.003. Epub 2015 Aug 24.

Unusual cause of meningitis in HIV-1 infected patient

Summary

HIV infection, usually, a favorable field for the development of complications from unusual causes including infections with extremely rare germs. The different subspecies of Streptococcus bovis often present as bacteriemias or endocarditis, most frequently associated with benign or malignant tumors of the colorectal, gastric, pancreatic or hepatobiliary regions.

A rare case of meningitis due to Streptococcus gallolyticus in an adult patient infected by HIV is presented without any evidence of associations or mentioned locations and with clinical and the cerebrospinal fluid features that induce to other diagnoses and subsequent inappropriate treatment.

A deteriorated immune system is the determining factor for the emergence of these rare complications.

Keywords: Streptococcus gallolyticus, meningitis, HIV.