

Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo f

M. González López^a, A. del Pino de la Fuente^a, F.J. García Martín^a, F. Calbo Torrecillas^b, I. Obando Santaella^a, J. Campos^c y A. Martínez Valverde^a

^aDepartamento de Pediatría. ^bServicio de Medicina Preventiva. Hospital Materno Infantil de Málaga.

^cCentro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 369-371)

Se describe un niño de 5 meses inmunocompetente con meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo f (Hif). Había recibido previamente dos dosis de vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) con polirribosilribitol fosfato conjugado con la proteína de toxoide tetánico (PRP-T). Aunque inicialmente se sospechó un fracaso vacunal a partir de los hallazgos del Gram en líquido cefalorraquídeo, se identificó posteriormente un Hif no cubierto por la vacuna conjugada.

Los serotipos no b (Hinb) deberían ser tenidos en cuenta como patógenos potenciales en niños menores de 5 años con enfermedades invasoras. Un programa de vigilancia epidemiológico sería de utilidad para monitorizar posibles incrementos futuros en la frecuencia de estos serotipos como patógenos significativos.

Palabras clave:

Haemophilus influenzae no b. *Haemophilus influenzae* tipo f. Enfermedad invasora. Meningitis.

MENINGITIS DUE TO HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE F

We report an immunocompetent 5-month-old boy with *Haemophilus influenzae* type f (Hif) meningitis. The patient had previously been immunized with two doses of Hib conjugate vaccine (PRP-T). Vaccination failure was initially suspected based on Gram stain report. The results of culture identified a non-b *Haemophilus influenzae* capsular serotype (Hif).

Non-Hib serotypes should be considered as potential pathogenic agents in children under the age of 5 years with invasive diseases. An adequate epidemiological surveillance system would be helpful in detecting the role of these non-b Hif serotypes as significant pathogens, which appear to be on the increase.

Key words:

Haemophilus influenzae non-b. *Haemophilus influenzae* type f. Invasive disease. Meningitis.

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana en niños, y especialmente en menores de 5 años, sigue siendo una enfermedad de consecuencias potencialmente graves. Con la actual terapia antibiótica y la mejoría en los tratamientos coadyuvantes, su mortalidad se encuentra en los últimos años en menos de un 5-10% de los casos y entre un 5-30% de los niños afectados pueden quedar con secuelas neurosensoriales significativas¹.

Los principales microorganismos causales a partir de los 3 meses de vida han sido tradicionalmente, *N. meningitidis* serogrupos B y C, *H. influenzae* serotipo b y *S. pneumoniae*. Desde la introducción y generalización en el uso de las vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), los casos de meningitis y otras infecciones invasoras producidas por este microorganismo han disminuido drásticamente^{2,3}. Sin embargo, aunque poco frecuentes, se han descrito casos de meningitis y otras infecciones invasoras por serotipos de *Haemophilus influenzae* distintos al b (Hinb), tanto en niños inmunocompetentes como en adultos⁴⁻⁷. La existencia de estos casos sugiere la posibilidad de un cambio en la epidemiología de las infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae*.

Se describe un caso de meningitis debida a *Haemophilus influenzae* tipo f (Hif), revisando los aspectos más relevantes de la patogenicidad de los Hinb.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Lactante varón de 5 meses de edad que ingresó por presentar un cuadro de 2 días de evolución de fiebre elevada (39,5 °C axilar) con escasa respuesta a antitérmicos y rinorrea purulenta. En las últimas 24 h previas al ingreso presentaba importante irritabilidad y decaimiento. Entre los antecedentes personales no existían enfermedades anteriores y el calendario vacunal estaba

Correspondencia: Dra. M. González López. Lirios, 44, Bloque 6, 1.º B. 29013 Málaga.

Recibido en mayo de 2000.

Aceptado para su publicación en julio de 2000.

completo para su edad, incluidas 2 dosis (a los 2 y a los 4 meses) de la vacuna conjugada PRP-T frente a Hib. En la exploración física al ingreso destacaron una temperatura de 39,5 °C axilar, irritabilidad, fontanela abombada y rigidez de nuca. Se realizó la punción lumbar y el análisis del LCR demostró 2.800 células/μl con un 75% de polinucleares, 320 hematíes/μl, glucosa 19 mg/dl y proteínas 1,40 g/l. La tinción de Gram reveló cocobacilos gramnegativos y el test de látex para antígenos bacterianos de LCR fue negativo. En el hemograma se evidenciaron 8.700 leucocitos/μl con 50% de neutrófilos, 40% de linfocitos y 3% de monocitos. La proteína C reactiva al ingreso fue de 136,9 mg/l. Se inició tratamiento con cefotaxima i.v. (300 mg/kg/día) y dexametasona i.v. (0,6 mg/kg/día). En el cultivo del LCR en agar-chocolate creció un Hif, el cual era sensible (valoración de CMI en HTMedium) al antibiótico aplicado empíricamente de acuerdo a protocolo. El estudio inmunitario, incluyendo Ig, subclases de IgG y subpoblaciones linfocitarias, fue normal. En el Centro Nacional de Referencia de *Haemophilus* en Majadahonda fue tipificado como *Haemophilus influenzae* serotipo f y biotipo I. Efectuado el antibiograma *in vitro* mediante técnica de dilución en caldo para valorar sus CMI en medio selectivo, se obtuvo: CMI (μg/ml) ampicilina de 0,12 (S), amoxicilina-ácido clavulánico (al primer componente) inferior o igual a 0,50 (S), cefotaxima inferior o igual a 0,03 (S), TMP-SMX superior a 32 (R), cloranfenicol inferior o igual a 0,50 (S), ciprofloxacino inferior o igual a 0,01 (S) y rifampicina de 0,12 (S). El test de producción de beta-lactamasas fue negativo. El paciente evolucionó favorablemente con desaparición del cuadro febril a las 48 h de su ingreso hospitalario. En los controles posthospitalización el paciente presenta un desarrollo madurativo normal y los potenciales evocados auditivos han sido normales. En el entorno familiar se aplicó quimioprofilaxis con rifampicina durante 4 días en dos adultos.

DISCUSIÓN

Este caso ilustra sobre la capacidad del Hif para producir infección invasora en pacientes menores de 5 años inmunocompetentes. No hemos encontrado en la revisión de la bibliografía ningún caso similar previamente descrito en España.

Haemophilus influenzae es un cocobacilo gramnegativo. Se han aislado cepas capsuladas y cepas acapsuladas (no tipificables), las cepas capsuladas pueden ser tipificadas a partir de antígenos polisacáridos específicos de la cápsula, distinguiéndose 6 serotipos distintos, denominados con las letras de la a hasta la f, que fueron descritos originalmente por Pittman en 1931⁸. A nivel capsular se encuentra el principal factor determinante de la virulencia que parece ser un polisacárido, que en el caso de Hib es un polirribosilribitol fosfato (PRP). Durante mucho tiempo el Hib ha sido el serotipo que con mayor frecuencia se ha encontrado en colonizaciones

nasofaríngeas (2-5%) y en pacientes con enfermedad invasora por este germen (95%)⁹. Los otros 5 serotipos capsulares de *Haemophilus influenzae* raramente se han identificado en niños con infecciones invasoras, si bien en estos últimos años se ha apreciado un aumento en la frecuencia de estos casos como se ha mencionado previamente⁵⁻⁷. En contraste con los capsulados, *Haemophilus influenzae* no tipificables (no capsulados) generalmente forman parte de la microflora que coloniza el tracto respiratorio superior (20-50%) y se implican en infecciones mucosas, tales como otitis media, sinusitis, bronquitis y conjuntivitis⁴. No obstante, debe mencionarse que en algunas ocasiones han sido aislados en infecciones invasoras en niños inmunocompetentes fuera del período neonatal¹⁰, por lo que se ha postulado la posible existencia de factores de virulencia adicionales no capsulares como pilis y LOS (lipooligosacáridos) que facilitan la presentación de la enfermedad invasora⁴.

La introducción y el uso generalizado de la vacuna conjugada frente a Hib han supuesto un drástico descenso en la incidencia de enfermedades invasoras debidas a este patógeno que, por un lado, se ha correlacionado con la eficacia protectora de la vacunación por la aparición de una buena inmunogenicidad y, por otro, con la disminución en la transmisibilidad del microorganismo por la clara reducción del número de portadores orofaríngeos entre los vacunados, lo que no se conseguía con la vacuna polisacárida no conjugada¹¹⁻¹³. Existen, sin embargo, algunas diferencias en cuanto a la relevancia de cada uno de estos mecanismos en función del tipo de vacuna utilizada¹⁴. La vacuna conjugada con el polisacárido de Hib y el complejo proteico de la membrana externa de *Neisseria meningitidis* tipo B (PRP-OMPC) induce una cifra mayor de anticuerpos protectores frente a enfermedades invasoras tras la primera dosis, pero sus valores no son tan elevados tras completar el calendario como los producidos por las vacunas conjugadas con oligosacárido (HbOC) y con la proteína CRM197 o conjugada con la proteína de toxoide tetánico (PRP-T). Por este motivo, el PRP-OMPC ofrece un mayor grado de protección frente a la enfermedad con inmunizaciones incompletas pero no disminuye de forma significativa el número de portadores orofaríngeos, contribuyendo escasamente a la inmunidad colectiva. Las vacunas HbOC y PRP-T, aunque suponen un mayor número de infecciones en lactantes que no han completado el calendario vacunal –ya que se requieren al menos 2 o 3 dosis para conseguir valores significativos de anticuerpos protectores frente a enfermedades invasoras–, tienen un papel más importante en la erradicación de portadores, factor de especial importancia en colectivos con grados de inmunización bajos.

Cualquiera de las vacunas conjugadas no ofrece protección cruzada frente a los otros serotipos capsulares diferentes al b, y en los últimos años se ha especulado sobre una posible emergencia de estos gérmenes (5 “se-

rotipos no b”) como patógenos de interés tanto en niños como en adultos sanos, siendo la mayoría de los casos descritos hasta el momento causados por Hif^{5-7,15,16}.

Tres casos de meningitis causadas por Hif fueron descritos durante un período de 39 meses en una población pediátrica por Nitta et al⁶, quienes en una revisión de la bibliografía publicada hasta el momento solamente encontraron 12 casos previos de niños con infecciones debidas a este germen. En cuatro de estos pacientes existía una inmunodeficiencia humoral, y un paciente adicional tenía una fístula de LCR.

Urwin et al⁵ observaron un aumento en el número de casos de enfermedades invasoras por *Haemophilus influenzae* serotipo f comunicados al Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC-USA) entre 1989 y 1994, desde 0,5 casos por 1.000.000 habitantes al inicio del estudio hasta 1,9 casos por 1.000.000 habitantes en 1994. Se identificaron un total de 91 pacientes de los que se pudo disponer de información clínica en 69 casos. Una cuarta parte de los casos ocurrieron en niños menores de 5 años y el resto (excepto una niña de 12 años con neumonía bacteriémica) fueron pacientes adultos generalmente con infección respiratoria. Se encontraron diferencias en relación con la existencia de enfermedades subyacentes entre los niños y los adultos (26 frente al 78%). La mortalidad en los pacientes pediátricos fue de un 21%. Existían factores predisponentes en dos de los cuatro niños que fallecieron y los otros dos fueron un recién nacido de 23 días con neumonía bacteriémica y un lactante de 7 meses con meningitis. La existencia de enfermedades subyacentes en una proporción significativa de los pacientes con infecciones invasoras por Hif sugiere que las cepas capsuladas “no tipo b” son menos virulentas que las de Hib, al igual que se ha encontrado de modo experimental en un modelo animal¹⁷. Debe señalarse que, pese a este aparente incremento, la incidencia de infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* no tipo b continua siendo muy baja y no parece hasta la actualidad que estos otros serotipos vayan a reemplazar el nicho ecológico dejado por el Hib como consecuencia del impacto de la vacunación universal¹⁵. No obstante, la existencia de vacunación completa o incompleta, no debe hacer pensar en la imposibilidad de etiología por *Haemophilus influenzae*, ya que otros serotipos distintos al b pueden ser agentes causales. Un nuevo interés debe generarse por estos “serotipos no b”, que en nuestro medio pueden causar enfermedades invasoras, por lo que debemos ir a la búsqueda del diagnóstico de certeza de estos patógenos que pueden quizás considerarse emergentes en la era de la vacuna Hib.

En resumen, debemos tener en consideración a los *Haemophilus influenzae* “no tipo b” y, en especial al Hif, en niños inmunocompetentes con enfermedades infecciosas invasoras, siendo conveniente la realización de

un adecuado seguimiento epidemiológico de estas infecciones para detectar posibles incrementos de su frecuencia en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan SL. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editores. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Nueva York: Churchill Livingstone, 1997; 306-314.
2. Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. Lancet 1992; 340: 592-594.
3. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL et al. Decline of childhood haemophilus influenzae type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA 1993; 269: 221-226.
4. Nizet V, Colina KF, Almquist JR, Rubens CE, Smith AL. A virulent nonencapsulated *Haemophilus influenzae*. J Infect Dis 1996; 173: 180-186.
5. Urwin G, Krohn JA, Deaver-Robinson K, Wenger JD, Farley MM, and the *Haemophilus influenzae* Study Group. Invasive disease due to *Haemophilus influenzae* serotype f: clinical and epidemiologic characteristics in the *H. influenzae* serotype b vaccine era. Clin Infect Dis 1996; 22: 1069-1076.
6. Nitta DM, Jackson MA, Burry VF, Olson LC. Invasive *Haemophilus influenzae* type f disease. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 157-160.
7. Waggoner-Fountain LA, Hendley JH, Cody EJ, Perriello VA, Donowitz LG. The emergence of *Haemophilus influenzae* types e and f as significant pathogens. Clin Infect Dis 1995; 21: 1322-1324.
8. Pittman M. Variation and type specificity in bacterial species of *Haemophilus influenzae*. J Exp Med 1931; 53: 471-492.
9. Wenger JD, Pierce R, Deaver K, Franklin R, Bosley G, Pigott N et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: a population-based evaluation of the role of capsular polysaccharide serotype. J Infect Dis 1992; 165 (Supl 1): 34-35.
10. Latorre C, Pineda V, Juncosa T, Muñoz C, Domínguez A, Bou R et al. *Haemophilus influenzae* meningitis in Catalonia, Spain: epidemiology and bacteriologic characteristics. Clin Microbiol Infect 2000; 6: 279-282.
11. Takala AK, Eskola J, Leinonen M, Käyhty H, Nissinen A, Pekkanen E et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. J Infect Dis 1991; 164: 982-986.
12. Murphy TV, Pastor P, Medley F, Osterholm MT, Granoff DM. Decreased *Haemophilus* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. J Pediatr 1993; 122: 517-523.
13. Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C, Crook DWN, Moxon ER. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis 1995; 171: 93-98.
14. Galil K, Singleton R, Levine OS, Fitzgerald MA, Bulkow L, Getty M et al. Reemergence of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska. J Infect Dis 1999; 179: 101-106.
15. Ward JI. Editorial response: invasive infections due to *Haemophilus influenzae* serotype f (Hif)-Is Hif an emerging pathogen? Clin Infect Dis 1996; 22: 1077-1078.
16. Pincus DR, Robson JM. Meningitis due to *Haemophilus influenzae* type f. J Paediatr Child Health 1998; 34: 95-96.
17. Zwahlen A, Winkelstein JA, Moxon ER. Surface determinants of *Haemophilus influenzae* pathogenicity: comparative virulence of capsular transformants in normal and complement-depleted rats. J Infect Dis 1983; 148: 385-394.