

# Celulitis atípica asociada a bacteriemia por *Campylobacter jejuni* en un paciente con hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X

María Rodríguez-Vázquez<sup>a</sup>, Mónica García-Arpa<sup>a</sup>, Lourdes Porras-Leal<sup>b</sup>, Guillermo Romero-Aguilera<sup>a</sup>, Pilar Cortina-de la Calle<sup>a</sup> y M.<sup>a</sup> Dolores Romero-Aguilera<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Dermatología. Complejo Hospitalario de Alarcos. Ciudad Real. España.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Alarcos. Ciudad Real. España.

<sup>c</sup>Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario de Alarcos. Ciudad Real. España.

**Resumen.**—Un paciente varón de 18 años de edad, con antecedentes de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o de Bruton, presentó simultáneamente lesiones atípicas de celulitis, en ambas piernas y brazo izquierdo, y bacteriemia por *Campylobacter jejuni*, sin sintomatología intestinal previa. Tanto *C. jejuni* como los bacilos del género *Helicobacter* o *Flexispira* deben ser considerados causa de septicemias/ bacteriemias, celulitis, abscesos, uveítis, artritis y osteomielitis en pacientes con cualquier tipo de inmunodeficiencia, incluida la agammaglobulinemia ligada al X.

**Palabras clave:** agammaglobulinemia, *Campylobacter*, inmunodeficiencia.

## ATYPICAL CELLULITIS ASSOCIATED WITH BACTEREMIA FROM *CAMPYLOBACTER JEJUNI* IN A PATIENT WITH X-LINKED HYPOGAMMAGLOBULINEMIA

**Abstract.**—A 15-year-old male patient, with a history of X-linked or Bruton's agammaglobulinemia, presented simultaneously with atypical cellulitis lesions, in both legs and the right arm, and bacteremia from *Campylobacter jejuni*, with no prior intestinal symptoms. Both *C. jejuni* and bacilli of the genus *Helicobacter* or *Flexispira* must be considered a cause of septicemias/ bacteremias, cellulitis, abscesses, uveitis, arthritis and osteomyelitis in patients with any type of immunodeficiency, including X-linked agammaglobulinemia.

**Key words:** agammaglobulinemia, *Campylobacter*, immunodeficiency.

## INTRODUCCIÓN

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o de Bruton es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por una incapacidad para el desarrollo y maduración de linfocitos B desde células pre-B. Se traduce en una ausencia de linfocitos B y de células plasmáticas con el consiguiente déficit de anticuerpos. Los individuos afectados presentan una susceptibilidad para desarrollar infecciones bacterianas del tracto respiratorio superior e inferior, sobre todo por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. En la última década se están asociando a esta inmunodeficiencia infecciones por organismos del género *Campylobacter*, *Helicobacter* y *Flexispira*<sup>1-4</sup>. Estos gérmenes son responsables de septicemias o bacteriemias que pueden concurrir con lesiones de celulitis atípicas, exista o no el antecedente de cuadro diarreico.

### Correspondencia:

María Rodríguez-Vázquez.

Departamento de Dermatología. Complejo Hospitalario de Ciudad Real. Ronda del Carmen, s/ n. 13002 Ciudad Real. España.

mrodvaz@yahoo.es

Recibido el 28 de abril de 2003.

Aceptado el 31 de octubre de 2003.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un paciente varón de 18 años de edad, diagnosticado a los 4 años de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, fue sometido a trasplante corneal por conjuntivitis de repetición 4 años atrás. En la actualidad recibe tratamiento con gammaglobulinas por vía parenteral cada 3 semanas. Acudió a consulta de dermatología por presentar, desde hacía 45 días, lesiones de crecimiento progresivo en brazo izquierdo y en ambas piernas, dolorosas y no pruriginosas. No refería malestar general, fiebre o escalofríos. Negaba antecedentes de traumatismo en la zona, cuadro de vías respiratorias altas o diarrea previa. El paciente recordaba un cuadro similar años atrás que se había resuelto con antibioticoterapia oral. En la exploración por órganos y aparatos sólo se apreciaba palidez mucocutánea, sin otros hallazgos significativos.

En la exploración cutánea se observaban varias lesiones. La de mayor tamaño era una placa que ocupaba los dos tercios inferiores del miembro inferior derecho, de 25 cm de diámetro mayor, bien delimitada, de color marrón, con descamación blanquecina superficial, empastada y dolorosa al tacto (fig. 1). Las otras dos lesiones estaban localizadas en cara externa de pierna izquierda y en cara anterior de brazo izquierdo, y consistían en placas de menor tamaño



Fig. 1.—Localizada en miembro inferior derecho, placa empastada, de color madera, con descamación superficial, sin aumento de la temperatura local.



Fig. 2.—Misma lesión a los 15 días. Se observan signos inflamatorios.

(3,5 y 2 cm, respectivamente), pero de características semejantes a la del miembro inferior derecho. En ninguna de las tres lesiones se observaban signos inflamatorios. No se palpaban adenopatías inguinales ni axilares.

A los 15 días de esta primera exploración el paciente comenzó con sensación distérmica y fiebre termometrada de hasta 40 °C. Presentaba edema en ambos miembros, con piel de color eritematoso e hipertermia local (fig. 2). Se palpaba una adenopatía axilar dolorosa.

Las pruebas complementarias mostraban una leucocitosis de 21.600/  $\mu$ l (neutrófilos 19.400/  $\mu$ l, linfocitos 800/  $\mu$ l), trombocitosis de 560.000/  $\mu$ l, y una hipogammaglobulinemia (IgG, 756 mg/ dl; IgA, menor de 6,67 mg/ dl; IgM, 4,52 mg/ dl). Los hemocultivos  $\times$  3 fueron positivos para *C. jejuni*, con un antibiograma sensible a amoxicilina-ácido clavulánico, eritromicina, ciprofloxacino y gentamicina. Los hemocultivos se procesaron en frascos aerobios y anaerobios de sistema vital de BioMérieux. Una vez detectado el crecimiento se procedió a realizar la tinción de Gram que demostró formas bacilares curvas, por lo que se resembró en agar selectivo Skirrow (Campyloselect, BioMérieux) con incubación en atmósfera microaerófila a 42 °C. La

identificación del patógeno se realizó de acuerdo con los protocolos de SEIMC (crecimiento a 37 y 42 °C, catalasa y oxidasa, sensibilidad al ácido nalixídico, producción de SH<sub>2</sub>, hidrólisis del hipurato). El cultivo de las heces, tomado tras iniciar tratamiento empírico, fue normal.

El estudio histopatológico reveló un infiltrado inflamatorio en hipodermis constituido por linfocitos, histiocitos y neutrófilos a nivel septal y lobulillar, con extensión perivascular en la dermis. El cultivo de la biopsia cutánea fue negativo para bacterias, hongos y micobacterias. No se sospechó la presencia de *Campylobacter*, por lo que la siembra de la biopsia cutánea no se realizó en medios y atmósfera adecuados para su recuperación.

El paciente recibió tratamiento empírico intravenoso con amoxicilina-ácido clavulánico a dosis de 1 g cada 8 h asociado a levofloxacino 500 mg/día. El tratamiento fue prolongado en el tiempo por la sensibilidad del microorganismo en el antibiograma y por la buena evolución clínica con remisión de las lesiones, la fiebre y la adenopatía axilar.

## DISCUSIÓN

En la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X se han descrito lesiones cutáneas específicas (lesiones tipo dermatomiositis, granulomas cutáneos caseificantes) y otras inespecíficas, que normalmente son secundarias a procesos infecciosos<sup>5</sup>. En los últimos años los géneros *Helicobacter*, *Campylobacter* y *Flexispira* se han reconocido como causa de infecciones en pacientes con inmunodeficiencias<sup>6-8</sup>. En algunos de estos pacientes la presencia de bacteriemia o septicemia por estos microorganismos se asocia con celulitis de características peculiares. La mayoría de estos casos se han descrito en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivos con bacteriemia por *H. cinaedi*. Así, Burman et al<sup>9</sup> aportan una serie de 7 pacientes de los cuales cuatro presentaban lesiones cutáneas tipo eritema nudoso, erisipela o celulitis. Kiehlbauch et al<sup>10</sup> observaron en 9 de 23 casos la presencia de fiebre y celulitis «atípica». Por último, Tee et al<sup>11,12</sup> describieron 4 casos de celulitis, uno con cultivos de piel negativos y linfedema crónico y en los otros 3 casos la bacteriemia era por *Campylobacter*; dos de estos últimos pacientes eran inmunodeprimidos pero no VIH positivos. Weir et al<sup>3</sup> describieron en 4 casos VIH positivos bacteriemias o septicemias provocadas por microorganismos del género *Flexispira*, y en uno de ellos lesiones de celulitis. Recientemente se han descrito 3 casos de bacteriemia por *Flexispira*, en pacientes con agammaglobulinemia, con lesiones tipo celulitis localizadas en extremidades<sup>1,2</sup>.

Por otro lado, la presencia de septicemia o bacteriemia por *C. jejuni* unido a lesiones en la piel tipo

erisipela o celulitis se ha documentado en 6 casos<sup>13,14</sup>. Entre ellos, Kersten et al<sup>4</sup> describieron 3 pacientes con agammaglobulinemia de Bruton y septicemias recurrentes por *C. jejuni* asociadas a lesiones similares a erisipela, en las que en 2 casos se aisló el bacilo de la biopsia cutánea. En nuestro paciente no aislamos el germen por no sospecharse esta posibilidad, y tampoco observamos una histología totalmente compatible con celulitis o paniculitis infecciosa; esto podría justificarse por la realización de la biopsia en estadios tempranos, por ser bajo el número de *C. jejuni* en las lesiones cutáneas y porque en gran parte la patogenia puede estar mediada por toxinas<sup>4</sup>. En todos los casos las lesiones similares a celulitis se describen como placas múltiples de color marrón madera, dolorosas, bien delimitadas, con linfedema, sin aumento de la temperatura local y localizadas preferentemente en extremidades inferiores. Se resuelven con el oportuno tratamiento antibiótico asociado a veces con plasma.

El foco de infección es el aparato gastrointestinal sin necesidad de antecedente diarreico. *Campylobacter*, una vez que ha sobrepasado la barrera gástrica, a la que son muy sensibles, alcanza un medio rico en bilis, microaerófilo, favorable para su desarrollo y multiplicación. En esas condiciones lo coloniza, penetra en algunos casos en la mucosa intestinal, y prolifera en la lámina propia y ganglio linfático, diseminándose posteriormente por el torrente sanguíneo. Los pacientes con agammaglobulinemia pueden convertirse en portadores del *Campylobacter*, a veces de difícil erradicación, lo que puede provocar nuevos episodios. Esta susceptibilidad en pacientes con hipogammaglobulinemia es el resultado de la pérdida de actividad bactericida del suero, no solucionable con la administración de IgG intravenosa<sup>15-17</sup> por lo que algunas veces es necesaria la inyección de plasma fresco<sup>18</sup>.

En conclusión, los géneros bacterianos *Campylobacter*, *Flexispira* y *Helicobacter* deben ser considerados causas de septicemia o bacteriemia en pacientes con agammaglobulinemia de tipo Bruton. La sospecha aumenta en los casos que asocian lesiones tipo celulitis en los que no hay eritema ni aumento de la temperatura local. Es aconsejable, por tanto, realizar en estos pacientes cultivos sistemáticos de heces ante la posibilidad de tratarse de portadores asintomáticos con riesgo de recurrencias. En el caso de realizar cultivos de las lesiones cutáneas, es necesario indicar al laboratorio de microbiología correspondiente la alta posibilidad de que se trate de dichos microorganismos, para que el cultivo se realice en las condiciones adecuadas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gerrard J, Alfredson D, Smith I. Recurrent bacteremia and multifocal lower limb cellulitis due to *Helicobacter*-like organisms in a patient with X-linked hypogammaglobulinemia. Clin Infect Dis 2001;33:116-8.
- Cuccherini B, Chua K, Gill V, Weir S, Wray B, Stewart D, et al. Bacteremia and skin/ bone infections in two patients with X-linked agammaglobulinemia caused by an unusual organism related to *Flexispira/Helicobacter* species. Clin Immunol 2000;97:121-9.
- Weir S, Cuccherini B, Whitney AM, Ray ML, MacGregor JP, Steigerwalt A, et al. Recurrent bacteremia caused by a *Flexispira*-like organism in a patient with X-linked (Bruton's) agammaglobulinemia. J Clin Microbiol 1999;37: 2439-45.
- Kerstens PJ, Endtz HP, Meis JF, Oyen WJ, Koopman RJ, Van den Broek PJ, et al. Erysipelas-like skin lesions associated with *Campylobacter jejuni* septicemia in patients with hypogammaglobulinemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1992;11:842-7.
- Arbiser JL. Genetic immunodeficiencies: Cutaneous manifestations and recent progress. J Am Acad Dermatol 1995;33:82-9.
- Han S, Schindel C, Genitsariotis R, Marker-Hermann E, Bhakdi S, Maeurer MJ. Identification of a unique *Helicobacter* species by 16S rRNA gene analysis in an abdominal abscess from a patient with X-linked hypogammaglobulinemia. J Clin Microbiol 2000;38:2740-2.
- Chusid MJ, Wortmann DW, Dunne WM. *Campylobacter upsaliensis* sepsis in a boy with acquired hypogammaglobulinemia. Diagn Microbiol Infect Dis 1990;13:367-9.
- Thakore JH, Kelly CP, Prichard JS. *Campylobacter enteritis* in a pregnant woman with hypogammaglobulinaemia. Ir Med J 1989;82:165.
- Burman WJ, Cohn D, Reves RR, Wilson ML. Multifocal cellulitis and monoarticular arthritis as manifestations of *Helicobacter cinaedi* bacteriemia. Clin Infect Dis 1994;20: 564-70.
- Kiehlauch JA, Tauxe RV, Baker CN, Wachsmuth IK. *Helicobacter cinaedi* associated bacteriemia and cellulitis in immunocompromised patients. Ann Intern Med 1994;121: 90-3.
- Tee W, Street AC, Spelman D, Munckhof W, Mijch A. *Helicobacter cinaedi* bacteriemia: Varied clinical manifestations in three homosexual males. Scand J Infect Dis 1996;28: 199-203.
- Tee W, Mijch A. *Campylobacter jejuni* bacteremia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: Comparison of clinical features and review. Clin Infect Dis 1998;26:91-6.
- Spelman DW, Davidson N, Buckmaster ND, Spicer WI, Ryan P. *Campylobacter* bacteraemia: A report of 10 cases. Med J Austral 1986;145:503-5.
- LeBar WD, Menard RR, Check FE. Hypogammaglobulinemia and recurrent *Campylobacter jejuni* Infection. J Inf Dis 1985;152:1099-1100.
- Lever AM, Dolby JM, Webster AD, Price AB. Chronic campylobacter colitis and uveitis in patient with hypogammaglobulinaemia. BMJ (Clin Res Ed) 1984;288:531.
- Ponka A, Tilvis R, Kosunen TU. Prolonged *Campylobacter* gastroenteritis in a patient with hypogammaglobulinaemia. Acta Med Scand 1983;213:159-60.
- Moore J, Curran M, Wareing D, Neuzil KM, Wang E, Haas DW, et al. Persistence of *Campylobacter fetus* bacteremia associated with absence of opsonizing antibodies. J Clin Microbiol 1994;32:1718-20.
- Autenrieth IB, Schuster V, Ewald J, Harmsen D, Kreth HW. An unusual case of refractory *Campylobacter jejuni* infection in a patient with X-linked agammaglobulinemia: Successful combined therapy with maternal plasma and ciprofloxacin. Clin Infect Dis 1996;23:526-31.