CASO CLÍNICO

Endocarditis por *Abiotrophia defectiva* en paciente adulto

LORENA PORTE T., JUANITA ZAMORANO R., DANIELA PAVÉZ A.,
GUSTAVO MONCKEBERG F., CARMEN VARELA A., PATRICIA GONZÁLEZ A.,
M. TERESA ULLOA F. y CAROLINA SEPÚLVEDA R.

Endocarditis caused by *Abiotrophia defectiva* in an adult patient

Abiotrophia defectiva, formerly designated as a member of nutritionally variant streptococci, is part of normal oral flora and may be a cause of culture-negative endocarditis. We report a case of infective endocarditis caused by *A. defectiva* in a 37-year-old man, allergic to penicillin. We also review the literature for antibiotic treatment alternatives and the microbiological diagnostic possibilities at present.

Key words: *Abiotrophia defectiva*, Diagnosis, Clinical features.

Palabras claves: *Abiotrophia defectiva*, Diagnóstico, Manifestaciones clínicas.

Introducción

La endocarditis infecciosa es causada principalmente por microorganismos grampositivos, particularmente *Streptococcus* α -hemolíticos, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa*. Sin embargo, 5 a 20% de los casos quedan sin diagnóstico microbiológico, determinando un grupo denominado "endocarditis con cultivo negativo"^{1,2}. Se estima que entre 3 y 6% de estos cuadros clínicos son causados por estreptococos nutricionalmente variables (SNV)³.

En 1961 Frenkel y Hirsch⁴ describieron por primera vez estreptococos no hemolíticos que crecían alrededor de otras bacterias (satelitismo) en muestras de pacientes con endocarditis bacteriana y otitis media aguda. Estos microorganismos recibieron el nombre de estreptococos nutricionalmente variables porque su crecimiento en medios de cultivo sólidos se producía sólo en presencia de L-cisteína o piridoxal, los que debían ser aportados como suplementos. Estas bacterias crecen bien en hemocultivos y en agar chocolate, porque los eritrocitos lisados proveen

suficiente piridoxal como para sustentar su desarrollo. Sin embargo, no ocurre lo mismo en agar sangre, donde los eritrocitos intactos no liberan este compuesto al medio¹. En los últimos 40 años, los SNV han recibido diversos nombres; no obstante, basándose en estudios moleculares, actualmente se dividen en dos géneros denominados *Abiotrophia* y *Granulicatella*⁵.

Se describe a continuación el caso de un paciente, hombre, adulto, alérgico a penicilina, con endocarditis causada por *Abiotrophia defectiva* y se realiza revisión de la literatura sobre las alternativas terapéuticas y el estado actual del diagnóstico microbiológico de este agente.

Caso clínico

Hombre de 37 años de edad con antecedentes de valvulopatía mitro-aórtica reumática desde hacía aproximadamente 20 años y antecedentes de alergia a penicilina caracterizada por rash

Hospital Parroquial San Bernardo (LPT, JZR, GMF, CVA).

Universidad de los Andes (DPA, CSR).

Clínica Alemana (PGA).

Facultad de Medicina, Universidad de Chile (MTUF).

Recibido: 24 noviembre 2003

Aceptado: 2 febrero 2004

urticarial. Sin historia de procedimiento dental o médico reciente.

Comenzó 3 semanas previo al ingreso con compromiso del estado general, fiebre intermitente hasta 40° C axilar, calofríos, sudoración nocturna y baja de peso no cuantificada. Se acompañaba, además, de poli artralgias de rodillas, tobillos, muñecas, manos y codos. Consultó en forma ambulatoria indicándosele azitromicina 500 mg/día por 10 días, que el paciente prolongó hasta 18 días, y ácido acetilsalicílico durante dos semanas (650 mg cada 8 horas la primera semana y 325 mg cada 8 horas la segunda).

Se le realizó ecocardiograma 2D por persistir sintomatología, el que mostró una vegetación en el velo anterior de la válvula mitral, filiforme, de aproximadamente 2 cm de longitud e insuficiencia aórtica moderada a severa con función sistólica conservada. Por esta razón, fue internado en la UCI del Hospital Parroquial San Bernardo con los diagnósticos de endocarditis infecciosa y valvulopatía reumática mitro-aórtica.

A su ingreso a la UCI se encontraba hemodinámicamente estable, afebril (36,5° C), presión arterial: 140/90, frecuencia cardíaca: 85 por minuto y saturación de oxígeno 95% con FiO₂ ambiental.

Al examen físico segmentario destacaba en el corazón un soplo sistólico II/IV en el foco aórtico y acropaquía en manos y pies. La cavidad oral se encontraba en buenas condiciones higiénicas. No se palpaba visceromegalias, ni existía evidencia de fenómenos embólicos o inmunológicos. La fundoscopia era normal.

Los exámenes de laboratorio mostraban: leucocitosis sin desviación izquierda, hemoglobina: 12 g/dl (anemia microcítica), PCR: 71 mg/l y VHS: 60 mm/h. Orina completa con microhematuria (10-15 glóbulos rojos por campo), sin cilindros. Antistreptolisina O: 800 UI/ml (166- 250), factor reumatoideo 25 (N < 14) UI y complementemia normal. El resto de los exámenes fueron normales. Una ecografía abdominal posterior mostró esplenomegalia de 15 cms, homogénea, sin otras alteraciones.

Se obtuvo seis hemocultivos al ingreso, que se hicieron positivos a las 28,9 horas promedio (sistema BacT/Alert, bioMérieux) y en los cuales la tinción de Gram mostró cocáceas grampositivas pequeñas en cadena. Se realizó subcultivo en agar sangre con 5% sangre de cordero. Las placas se incubaron por 24 horas a 35° C en atmósfera con 3-5% CO₂, sin que se obtuviera crecimiento. En virtud de lo anterior, se realizaron subcultivos aerobios en agar sangre con una estría de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y

agar chocolate, los que se incubaron en las condiciones antes mencionadas y subcultivo anaerobio en agar sangre suplementado, en el cual no hubo desarrollo. Se obtuvo crecimiento en agar chocolate y satelitismo en agar sangre. Se realizó prueba de la catalasa la que resultó negativa y detección de pirrolidonil arilamidasa (PYR) la que fue positiva, con lo que se emitió informe presuntivo de *Abiotrophia* sp.

Posteriormente, y una vez obtenido desarrollo importante de la cepa en agar chocolate, se realizó identificación de la misma mediante API 20 Strep (bioMérieux) obteniéndose diagnóstico de *Abiotrophia adiacens* con 80,4% de certeza. Finalmente, la cepa fue enviada a la Unidad de Microbiología del Laboratorio Central de la Clínica Alemana, para prueba de susceptibilidad. En este último laboratorio se realizó estudio diagnóstico complementario mediante Rapid ID 32 Strep que realizó identificación de *Abiotrophia defectiva* con 99,9% de certeza. El estudio de susceptibilidad sólo fue posible en agar chocolate mediante E-test (por ausencia de crecimiento de la cepa en agar Mueller Hinton con 5% sangre de cordero según indica la literatura) y se interpretó utilizando los puntos de corte señalados por el NCCLS 2003 para *Streptococcus pneumoniae*, obteniéndose susceptibilidad *in vitro* a penicilina (0,064 µg/ml), ceftriaxona, cefepime, clindamicina, cloranfenicol, eritromicina y vancomicina.

Debido a las discordancias en el diagnóstico de especie obtenido por métodos fenotípicos, se realizó RPC del 16S rRNA cuyo producto fue secuenciado en el Centro de Microsecuenciación de Moléculas. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. La secuenciación se realizó utilizando el kit Big Dye TM Terminator Cycle Sequencing v 2.0 (Applied Biosystem) y la DNA polimerasa AmpliTaq siguiendo el protocolo del fabricante. La mezcla para la secuenciación fue fraccionada y analizada en el equipo ABI PRISM TM377 DNA Sequencer usando los partidores PA 1 y PH. La identidad del fragmento fue confirmada como *Abiotrophia defectiva* mediante alineación utilizando Blast.

Al ingreso se inició tratamiento empírico con ceftriaxona 2 gr/día endovenoso más gentamicina 800 mg c/ 8 horas endovenoso, el que se mantuvo durante 14 días sin que se registrara alergia cruzada al β-lactámico. Posteriormente, se cambió a vancomicina 1 gr cada 12 horas durante 5 días. Debido a la disminución progresiva del *clearance* de creatinina las dosis siguientes debieron ajustarse según la función renal del paciente y las concentraciones plasmáticas del fármaco, completando 6 semanas de tratamiento antimicrobiano.

El paciente acudió a control un mes post alta, encontrándose en buenas condiciones generales, sin signos de recaída.

Discusión

Nomenclatura actual

El género *Abiotrophia* pertenece a un grupo de cocáceas grampositivas, catalasa negativa y de taxonomía diversa. No obstante, todos estos microorganismos comparten el hecho de aislarse con baja frecuencia, como agentes de infecciones oportunistas en muestras clínicas de pacientes inmunocomprometidos. Estas bacterias se asemejan por su aspecto microscópico y caracteres fenotípicos a otros géneros muy conocidos, tales como *Streptococcus* y *Enterococcus*, por lo que pueden ser identificadas en forma errónea.

Históricamente, el género *Abiotrophia* pertenecía al grupo de los estreptococos nutricionalmente variables o satélites⁵ descritos originalmente por Frenkel y Hirsch en 1961, como *Streptococcus* grupo *viridans* no agrupables, que mostraban satelitismo alrededor de otras bacterias en cultivo y que se aislaban de pacientes con endocarditis bacteriana y otitis media⁴. Se pensaba que eran cepas mutantes de *Streptococcus* grupo *viridans*, fundamentalmente de la especie *Streptococcus mitis*⁵. En 1989, Bouvet et al⁶ mediante estudios de hibridación ADN-ADN, sugirieron que estos agentes eran en realidad miembros de dos especies nuevas de *Streptococcus* llamadas *Streptococcus defectivus* y *Streptococcus adiacens*, pues presentaban escasa relación con cepas de referencia de otras especies de streptococci⁵. El análisis comparativo de las secuencias de ARNr 16S llevó a Kawamura et al⁷ a proponer en 1995, la creación del género *Abiotrophia* consistente en dos especies, *Abiotrophia defectiva* y *Abiotrophia adiacens*. En 1998 se describió *Abiotrophia elegans*⁸ y en el año 2000, Kanamoto et al⁹ propusieron una cuarta especie a la que denominaron *Abiotrophia para-adiacens*. *Abiotrophia balaenopterae* también forma parte de este grupo, pero sólo ha sido aislada en animales. Filogenéticamente, el género *Abiotrophia* está compuesto por dos linajes, *A. defectiva* y un grupo similar consistente de *A. adiacens*, *A. balaenopterae* y *A. elegans*¹⁰. Por esta razón, Collins y Lawson propusieron la creación de un nuevo género, *Granulicatella*, el que incluye estas últimas tres especies, reclasificándolas como *G. adiacens*, *G. balaenopterae* y *G. elegans*, restringiendo el género *Abiotrophia* a la especie *Abiotrophia defectiva*¹¹.

Características microbiológicas

Abiotrophia defectiva pertenece a la microbiota normal de la cavidad oral. Es una bacteria de baja virulencia y generalmente sólo se comporta como patógeno en hospederos con enfermedad de base. Este microorganismo ha sido identificado principalmente como agente de endocarditis infecciosa, tanto en válvula nativa como protésica, aunque también se ha aislado de infecciones oculares, un absceso cerebral post neurocirugía y un caso de meningitis iatrogénica luego de una mielografía. La infección puede ser de origen intrahospitalario en pacientes con estadías prolongadas, tratamientos antimicrobianos, procedimientos invasores y presencia de cuerpos extraños.

En relación con el diagnóstico microbiológico, este organismo aparece como cocobacilo agrupado en pares o cadenas a la tinción de Gram, pero también puede presentarse pleomórfico o con formas alargadas, especialmente si crece en condiciones nutricionales sub-óptimas. Es anaerobio facultativo y generalmente α -hemolítico⁵.

Su aislamiento requiere de medios de cultivo enriquecidos y no selectivos como agar chocolate, agar brucella con 5% sangre de caballo y caldo tioglicolato, ya que es nutricionalmente exigente ("fastidioso"). Por esta razón, no se desarrolla en agar soya triptícase con 5% sangre de cordero. No obstante, esta bacteria puede presentar "satelitismo" (realizar crecimiento satélite alrededor de colonias de otros microorganismos) si se encuentra en un medio incapaz de aportarle sus requerimientos nutritivos (ej: agar sangre cordero o agar cerebro corazón). Lo anterior se evidencia en el laboratorio sembrando una estría de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) u otra cepa similar, en el área inoculada con la bacteria nutricionalmente deficiente. Se incuba a 35° C en atmósfera con CO₂ obteniéndose crecimiento sólo alrededor de la cepa de *Staphylococcus*. De manera alternativa, se puede agregar piridoxal al agar, ya sea en forma de solución al 0,01%, que al ser adicionada al medio de cultivo debe alcanzar una concentración final de 0,001%, o como discos impregnados con este compuesto, los que se encuentran comercialmente disponibles^{12,5}.

La identificación de esta bacteria comienza, generalmente, con la visualización en la tinción de Gram de cocáceas grampositivas en cadena, que posteriormente no crecen en subcultivo en agar sangre cordero 5%, pero sí lo hacen en agar chocolate. Las colonias son α -hemolíticas y catalasa negativas. Entre las características fenotípicas básicas a estudiar destacan las prueba de PYR y LAP (leucina aminopeptidasa) positivas y la

capacidad de presentar satelitismo. Un estudio realizado en Hong Kong para comprobar la utilidad de las técnicas de diagnóstico molecular en 37 cepas clínicamente significativas cuyos perfiles bioquímicos eran ambiguos, mostró que los sistemas comerciales de identificación bacteriana no aportan mayormente al diagnóstico en estos casos¹³. Sin embargo, Davis y Peel¹⁴ reportaron que el sistema API 20 Strep (bioMérieux) era superior al sistema ID 32 Strep (bioMérieux) para la identificación y que los resultados más exactos se logran al utilizar un inóculo denso obtenido a partir del crecimiento confluyente de dos cultivos en placa⁵. Debido a lo anterior, recientemente se ha propuesto el uso de técnicas moleculares como estándar de oro para el diagnóstico microbiológico. El método actualmente en uso es la secuenciación de un segmento de ARN ribosomal 16S¹³.

Respecto del estudio de susceptibilidad antimicrobiana para estas bacterias, aún no existe estandarización de los métodos para su realización e interpretación. Varios estudios han utilizado como referencia los puntos de corte indicados por el NCCLS para *Streptococcus no pneumoniae*, determinando que las cepas de *Abiotrophia* presentan un amplio rango de CIMs para penicilina y aminoglucósidos. Algunos trabajos describen que la mayoría se encuentra en las categorías de susceptible o intermedio y que estos fármacos tendrían un efecto sinérgico frente al microorganismo¹². Por el contrario, otra serie de estudios han mostrado que si bien la mayoría de las cepas son susceptibles a clindamicina, cloranfenicol, eritromicina y vancomicina, la susceptibilidad a penicilina es baja. Un ejemplo de esto último es el estudio de Tuohy et al, el que incluyó 27 cepas de *G. adiacens* y 12 de *A. defectiva* encontrando 100% de susceptibilidad a clindamicina, rifampicina, levofloxacina, ofloxacina y quinupristina/dalfopristina. La susceptibilidad a otros antimicrobianos para *A. defectiva* fue: penicilina, 8%; ceftriaxona, 83% amoxicilina, 92%; meropenem, 100%¹⁵. Además de las discordancias descritas, se ha señalado que los resultados de la susceptibilidad *in vitro* no se correlacionan adecuadamente con el comportamiento *in vivo* de estos medicamentos en el paciente con endocarditis bacteriana¹².

Endocarditis por *Abiotrophia* sp

La endocarditis ocurre secundariamente a una bacteriemia en un paciente con valvulopatía de base. En 62 a 90% de los enfermos se describe alguna alteración cardiovascular pre-existente^{2,16}.

En la mayoría de los casos se caracteriza por un curso lento e indolente. Las manifestaciones periféricas clásicas de la endocarditis infecciosa como petequias y nódulos de Osler no se observan frecuentemente, pero la embolización ocurre en un tercio de los pacientes¹⁶.

La ecocardiografía doppler bidimensional es de gran utilidad, mostrando en 64% de los casos vegetaciones detectables.

La endocarditis por *Abiotrophia* generalmente implica mayor morbilidad y mortalidad que las causadas por *Streptococcus* del grupo *viridans*. Un estudio que comparó 49 pacientes con endocarditis por este agente y 130 pacientes con infección causada por otras bacterias de la microbiota oral, reveló un mayor porcentaje de mortalidad (14 *versus* 5%), mayor frecuencia de embolización (33 *versus* 11%) y de insuficiencia cardíaca congestiva (33 *versus* 18%) y una mayor tasa de intervenciones quirúrgicas (33 *versus* 18%) en los casos en que se aisló *Abiotrophia*¹².

Del mismo modo, estas infecciones no responden bien a los antimicrobianos. Aproximadamente 27% de los pacientes requieren tratamiento quirúrgico para colocación de prótesis valvulares y se observa falla en la erradicación bacteriológica y recaída en 41 y 17% de los casos, respectivamente, a pesar de presentar susceptibilidad *in vitro* a los antimicrobianos utilizados en dos tercios de los casos^{2,17}.

Dada la dificultad terapéutica e inusual evolución clínica de la endocarditis infecciosa asociada a *Abiotrophia* sp, es importante considerar este agente etiológico dentro de los posibles diagnósticos microbiológicos frente al hallazgo de un hemocultivo con cocáceas grampositivas proveniente de un paciente con diagnóstico de endocarditis. En estos casos, planteamos la necesidad de incluir una placa de agar chocolate y/o de agar sangre con una estría de *S. aureus* para el subcultivo en medios sólidos. Otro hecho destacable es la cada vez mayor frecuencia con que nos vemos enfrentados a patógenos para los cuales los métodos fenotípicos de diagnóstico no resultan suficientes, y requerimos la incorporación de métodos moleculares de diagnóstico microbiológico con el fin de dar respuesta a los requerimientos de la práctica asistencial actual.

Resumen

Abiotrophia defectiva es una cocácea grampositiva considerada anteriormente como parte del grupo de los estreptococos nutricionalmente variables. Es parte de la microbiota oral y puede ser causante de endocarditis bacteriana con cultivo negativo. Se

reporta el caso de un paciente varón de 37 años de edad, alérgico a penicilina, con endocarditis infecciosa causada por *A. defectiva* y se realiza revisión de la literatura sobre las alternativas terapéuticas y el estado actual del diagnóstico microbiológico de este agente.

Agradecimientos

A Patricia García C, Laboratorio de Microbiología de la Unidad Docente Asociada de Laboratorios Clínicos de la Pontificia Universidad Católica de Chile, por su apoyo en el diagnóstico inicial de *Abiotrophia* sp.

Bibliografía

- 1.- Chang H, Lu CH, Hsueh P. Endocarditis caused by *Abiotrophia defectiva* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 697-700.
- 2.- Hoen B. Special issues in the management of infective endocarditis caused by Gram-positive cocci. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16(2): 437-52.
- 3.- Ruoff K. Nutritional variant streptococci. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 184-90.
- 4.- Frenkel A, Hirsch W. Spontaneous development of L forms of streptococci requiring secretions of other bacteria or sulphhydryl compounds for normal growth. *Nature* 1961; 191: 728-30.
- 5.- Ruoff K. *Aerococcus*, *Abiotrophia*, and other infrequently isolated aerobic catalase-negative, gram-positive cocci. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover EC. Eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed, 2003, Washington, ASM Press, pp: 434-44.
- 6.- Bouvet A, Grimont F, Grimont P A D. *Streptococcus defectivus* sp. nov. and *Streptococcus adjacens* sp. nov., nutritionally variant streptococci from human clinical specimens. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39: 290-4.
- 7.- Kawamura Y, Hou X, Sultana F, Liu S, Yamamoto H, Ezaki T. Transfer of *Streptococcus adjacens* and *Streptococcus defectivus* to *Abiotrophia* gen. nov. as *Abiotrophia adiacens* comb. nov. and *Abiotrophia defectiva* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1995; 45: 798-803.
- 8.- Roggenkamp A, Abele-Horn M, Trebesius K, Tretter U, Autenrieth I, Heesemann J. *Abiotrophia elegans* sp. nov., a possible pathogen in patients with culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 100-4.
- 9.- Kanamoto T, Sato S, Inoue M. Genetic heterogeneities and phenotypic characteristics of strains of the genus *Abiotrophia* and proposal of *Abiotrophia paraadiacens* sp. nov. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 492-8.
- 10.- Christensen J, Facklam R. *Granulicatella* and *Abiotrophia* species from human clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3520-3.
- 11.- Collins M, Lawson P. The genus *Abiotrophia* is not monophyletic: proposal of *Granulicatella* gen. nov., *Granulicatella adiacens* comb. nov., *Granulicatella elegans* comb. nov. and *Granulicatella balaenopterae* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000; 50: 365-9.
- 12.- Johnson C C, Tunkel A R. Viridans streptococci and groups C and G streptococci. In: Mandell, Douglas & Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. 5th edition, 2000. Churchill Livingstone, New York, pp: 2167-83.
- 13.- Woo P, Ng K, Lau S, Yip K, Fung A, Leung K, et al. Usefulness of the MicroSeq 500 16S ribosomal DNA-based bacterial identification system for identification of clinically significant bacterial isolates with ambiguous biochemical profiles. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1996-2001.
- 14.- Davis J M, Peel M M. Identification of ten clinical isolates of nutritionally variant streptococci by commercial streptococcal identification systems. *Aust J Med Sci* 1994; 15: 52-5.
- 15.- Tuohy M, Procop G, Washington J. Antimicrobial susceptibility of *A. adiacens* and *A. defectiva*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2000; 38: 189-91.
- 16.- Brounqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 17: 177-207.
- 17.- Stein D, Nelson K. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 908-16.

Correspondencia a:
Lorena Porte Torre
E-mail: lorepor@vtr.net