



Granulicatella spp.

César Reyes y M. Elizabeth Barthel

Granulicatella spp. is a bacteria of the oral cavity, belonging to the nutritionally variant group streptococci, and has been identified in 5% of all bacterial endocarditis. It's an important etiologic species in endocarditis, particularly in the setting of negative blood cultures. *Granulicatella* is a non-mobile, non-spore forming organism that is both catalase and oxidase negative. The treatment for *Granulicatella*, is the same for *Enterococcus* according to the American and European guidelines, however resistance to this treatment has been reported.

Key words: *Granulicatella*, nutritionally variant streptococci, endocarditis.

Palabras clave: *Granulicatella*, *Streptococcus* de variante nutricional, endocarditis.

En los últimos años, la epidemiología de los microorganismos ha ido variando de la mano de los avances en las técnicas de diagnóstico y clasificación bacteriológica. El advenimiento de técnicas como la reacción de polimerasa en cadena (RPC), replicación de ADN y medios selectivos han permitido descubrir la presencia de nuevos microorganismos que se han identificado como responsables de diversas patologías infecciosas que antes se adjudicaban a los grupos más clásicos y frecuentes. Es así, por ejemplo, que en la endocarditis infecciosa (EI) el microorganismo más frecuentemente aislado es *Streptococcus viridans*, en 44% de los casos¹, sin embargo, existe un porcentaje no despreciable de microorganismos no típicos que han sido identificados como agentes etiológicos de esta patología, siendo *Streptococcus* de variante nutricional (EVN) responsables de 5% de los casos con diagnóstico bacteriológico². Este grupo fue descrito por primera vez en 1961 por Frenkel y Hirsh³. Treinta y cuatro años después, se estableció a *Abiotrophia* como un nuevo género del EVN⁴. Posteriormente, la especie *Abiotrophia* fue reclasificada como *Granulicatella*, siendo la especie *elegans* una de las descritas inicialmente⁵⁻⁶.

Granulicatella y *Abiotrophia* son parte de la microbiota normal de la mucosa oral y urogenital, además de la intestinal². Se estima que *G. elegans* está presente en 10% de la placa dental y puede causar bacteriemia en casos de patología gingival⁷. Una de las características de *G. elegans* es la producción de actividad bacteriolítica y exopolisacárido⁷. *Granulicatella* es un organismo no móvil, no formador de esporas, catalasa y oxidasa negativa. Crece como colonias satélite adyacentes a *Staphylococcus epidermidis* en agar sangre con α hemólisis⁸. Su identificación y diferenciación con *Abiotrophia* es usualmente hecha con pruebas bioquímicas o por confirmación molecular^{9,10}. La espectrometría de masa¹¹, si bien es útil, no está ampliamente disponible.

Diversas comunicaciones han vinculado a *Granulicatella* spp. como responsable de diversos cuadros clínicos que difieren de su presentación habitual. Es así como existen datos de que en el grupo de las EI causadas por NVS existe una alta negatividad de los cultivos (41%), recaídas mayores a las habituales (17%), y una mortalidad de 17%¹². Sin embargo, en los últimos reportes esa cifra ha descendido a 9%¹³, básicamente por la mayor disponibilidad de técnicas moleculares que permite identificar al microorganismo en las vegetaciones y así dirigir adecuadamente la terapia⁵. Habitualmente la historia de EI por NVS está precedida de un procedimiento dental meses antes, con o sin profilaxis antibacteriana. En total, diecisiete casos de EI por *Granulicatella* han sido descritos en la literatura científica desde 1997, incluyendo válvulas protésicas y marcapasos. *Granulicatella adiacens* es el microorganismo más frecuentemente aislado, siendo *G. elegans* un hallazgo infrecuente¹⁰.

Si bien la EI es la presentación clínica no odontológica más frecuente, también se ha asociado a bacteriemias no asociadas a endocarditis^{10,14-16}, sepsis neonatal por transmisión en canal del parto¹⁷, infección de prótesis aórtica abdominal⁹, infección de catéter tunelizado para hemodiálisis tipo Tesio⁹, absceso cerebral¹⁸, meningitis¹⁹, artritis séptica²⁰, osteomielitis vertebral^{21,22}, prótesis mamaria²³ y catéter de peritoneo diálisis²⁴.

En cuanto al estudio de susceptibilidad, la recomendación es no realizarla mediante difusión en disco, sino que por método de microdilución²⁵. Los hallazgos en la literatura reportan una susceptibilidad de 60% para penicilina G, 60% para ceftriaxona, 81% para amoxicilina y 96% para meropenem en caso de *G. adiacens*. *Granulicatella elegans* es 100% sensible a penicilina y 33% a ceftriaxona^{26,27}.

De acuerdo a la experiencia descrita en las publicaciones médicas, los antibacterianos más frecuentemente usados han sido penicilina G, amoxicilina y gentamicina. Las guías de la *American Heart Association* recomiendan que las EI por EVN deben ser tratadas con un esquema activo frente a *Enterococcus* spp.²⁸. La *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* hace la misma recomendación²⁹. Se sugiere un tratamiento extendido por seis semanas, existiendo algunos casos agresivos con necesidad de cirugía de reemplazo valvular. La recaída es frecuente¹², al igual que la insuficiencia cardíaca asociada y la embolización hacia territorio distal³⁰. La mortalidad global es de 9,5%; dada principalmente por los casos de EI.

En resumen, los EVN corresponden a un grupo de microorganismos que en las últimas décadas han emergido como responsables de enfermedades importantes como la EI, siendo necesaria su consideración al momento de estudiar una EI con cultivo negativo o en una identificación inicial como *Abiotrophia* spp. Se deben utilizar técnicas de diagnóstico microbiológico automatizado y moleculares, así como evitar el método de difusión en disco para determinar su susceptibilidad. Se recomienda el tratamiento con β lactámicos por un período de seis semanas.

Referencias bibliográficas

- 1.- Tleyjeh I M, Steckelberg J M, Murad H S, Anavekar N S, Ghomrawi H M, Mirzoyev Z, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA* 2005; 293: 3022-8.
- 2.- Rouff K L. Nutritionally variant streptococci. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 184-90.
- 3.- 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.

Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar.

Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos (CR). Infectología (MEB).

Recibido: 15 de marzo de 2015 / Aceptado: 7 de abril de 2015

Correspondencia a:

Dr. César Reyes A.

dr.cesar.reyes@gmail.com



- 4.- Kawamura Y, Hou X-G, 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.
- 5.- Casalta J P, Habib G, La Scola B, Drancourt M, Caus T, Raoult D. Molecular diagnosis of *Granulicatella elegans* on the cardiac valve of a patient with culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1845-7.
- 6.- Ruoff K L. *Aerococcus*, *Abiotrophia*, and other aerobic catalase-negative, gram-positive cocci. Murray PR, Baron E J, J. J. H., Landry M L, Pfaller M A, editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. Washington, DC: ASM Press 2007; p. 443-54.
- 7.- Ohara-Nemoto Y, Kishi K, Satho M, Tajika S, Sasaki M, Namioka A, et al. Infective endocarditis caused by *Granulicatella elegans* originating in the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1405-7.
- 8.- Roggenkamp A, Abele-Horn M, Trebesius K H, Tretter U, Autenrieth I B, Heesemann J. *Abiotrophia elegans* sp. nov. a possible pathogen in patient with culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 100-4.
- 9.- Cargill J S, Scott K S, Gascoyne-Binzi D, Sandoe J A. *Granulicatella* infection: diagnosis and management. *J Med Microbiol* 2012; 61: 755-61.
- 10.- Christensen J J, Facklam R R. *Granulicatella* and *Abiotrophia* species from human clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3520-3.
- 11.- Ratcliffe P, Fang H, Thidholm E, Borang S, Westling K, Ozenci B. Comparison of MALDI-TOF MS and VITEK 2 system for laboratory diagnosis of *Granulicatella* and *Abiotrophia* species causing invasive infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77: 216-9.
- 12.- Stein D S, Nelson K E. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 908-16.
- 13.- Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, Vena A, Falcone M, Venditti M. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med* 2012; 20: 67-74.
- 14.- Abdul-Redha R J, Prag J, Sonksen U W, Kemp M, Andresen K, Christensen J J. *Granulicatella elegans* bacteremia in patients with abdominal infections. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 830-3.
- 15.- Senn L, Entenza J M, Greub G, Jaton K, Wenger A, Bille J, et al. Bloodstream and endovascular infections due to *Abiotrophia defectiva* and *Granulicatella* species. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 9.
- 16.- Woo P C, Fung A M, Lau S K, Chan B Y, Chiu S K, Teng J L. *Granulicatella adiacens* and *Abiotrophia defectiva* bacteraemia characterized by 16S rRNA gene sequencing. *J Med Microbiol* 2003; 52: 137-40.
- 17.- Bizzarro M J, Callan D A, Farrel P A, Dembry L M, Gallagher P G. *Granulicatella adiacens* and early-onset sepsis in neonate. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1971-3.
- 18.- Biermann C, Fries G, Jehnichen P, Bhakdi S, Husmann M. Isolation of *Abiotrophia adiacens* from a brain abscess which developed in a patient after neurosurgery. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 769-71.
- 19.- Cerceo E, Christie J D, Nachamkin I, Lautenbach E. Central nervous system infections due to *Abiotrophia* and *Granulicatella* species: an emerging challenge? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48: 161-5.
- 20.- Hepburn M J, Fraser S L, Rennie T A, Singleton C M, Delgado B Jr. Septic arthritis caused by *Granulicatella adiacens*: diagnosis by inoculation of synovial fluid into blood culture bottles. *Rheumatol Int* 2003; 23: 255-7.
- 21.- Rosenthal O, Woywodt A, Kirschner P, Haller H. Vertebral osteomyelitis and endocarditis of a pacemaker lead due to *Granulicatella (Abiotrophia) adiacens*. *Infection* 2002; 30: 317-9.
- 22.- Fukuda R, Oki M, Ueda A, Yanagi H, Komatsu M, Itoh M, et al. Vertebral osteomyelitis associated with *Granulicatella adiacens*. *Tokai J Exp Clin Med* 2010; 35: 126-9.
- 23.- del Pozo J L, García-Quetglas E, Hernaez S, Serrera A, Alonso M, Pina L, et al. *Granulicatella adiacens* breast implant-associated infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61: 58-60.
- 24.- Altay M, Akay H, Yildiz E, Duranay M. A novel agent of peritoneal dialysis-related peritonitis: *Granulicatella adiacens*. *Perit Dial Int* 2008; 28: 96-7.
- 25.- Jorgensen J H, Hindler J F. New consensus guidelines from the Clinical and Laboratory Standards Institute for antimicrobial susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 280-6.
- 26.- Tuohy M J, Procop G W, Washington J A. Antimicrobial susceptibility of *Abiotrophia adiacens* and *Abiotrophia defectiva*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 38: 189-91.
- 27.- Zheng X, Freeman A F, Villafranca J, Shortridge D, Beyer J, Kabat W, et al. Antimicrobial susceptibilities of invasive pediatric *Abiotrophia* and *Granulicatella* isolates. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4323-6.
- 28.- Baddour L M, Wilson W R, Bayer A S, Fowler V G Jr, Bolger A F, Levison M E, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: e394-434.
- 29.- Elliott T S J, Foweraker J, Gould F K, Perry J D, Sandoe J A. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 971-81.
- 30.- Lin C H, Hsu R B. Infective endocarditis caused by nutritionally variant streptococci. *Am J Med Sci* 2007; 334: 235-9.