



Endocarditis infecciosa fatal por *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*

Santiago Pérez-Parra, Alejandro Peña, Enrique Blanca y Federico García

Letal endocarditis due to *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*

We present a case report of a infective endocarditis by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* in a young patient eight years old with bicuspid aortic valve that led to a severe neurological embolism and death. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* is part of the nasopharyngeal and skin flora. However, there are cases reported of endocarditis usually associated with immunocompromised patients that mostly presented a poor clinical outcome.

Key words: *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, endocarditis, cerebral embolism.

Palabras clave: *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, endocarditis, embolia cerebral.

Complejo Hospitalario
Universitario de Granada,
Hospital San Cecilio-PTS.
Instituto de Investigación
Biosanitaria IBS. Granada,
España.

Servicio de Microbiología (SPP,
AP, FG).
Servicio de Cardiología infantil (EB).

Recibido: 22 de septiembre de
2015

Aceptado: 26 de enero de 2016

Correspondencia a:

Santiago Pérez-Parra
santperez85@gmail.com

Introducción

El género *Corynebacterium* agrupa a un grupo diverso de bacilos grampositivos pleomórficos, catalasa positivos, no esporulados. Tiene una distribución ubicua en la naturaleza, y forma parte de la microbiota de la piel humana¹. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* es un comensal de la orofaringe^{2,3}; sin embargo, puede causar infecciones respiratorias (traqueítis, neumonía o bronquitis en pacientes en ventilación mecánica), generalmente en pacientes inmunocomprometidos⁴. El aislamiento de *C. pseudodiphtheriticum* como agente responsable de endocarditis ocurre aproximadamente en 14% de todos los casos descritos de endocarditis por el género *Corynebacterium*, siendo menos frecuente que otras especies, y casi siempre se relaciona a un mal pronóstico clínico^{5,6}.

Caso clínico

Varón de 8 años, sin antecedentes clínicos de interés, que consultó al servicio de urgencia por un cuadro clínico de fiebre hasta 39,5 °C de 14 días de evolución, asociada a escalofríos, palidez de piel, adenopatías cervicales bilaterales, decaimiento e inapetencia. Había sido tratado con azitromicina 500 mg al día, por cinco días. En la exploración física, destacaba la presencia de un soplo sistólico grado II/III en el foco auscultatorio correspondiente al ventrículo izquierdo. El electroencefalograma y la radiografía de tórax, no evidenciaron hallazgos patológicos. Los exámenes de laboratorio mostraron la presencia de marcadores inflamatorios: leucocitos de 10.500 céls/ml, una neutrofilia de 70% y una PCR elevada (119 mg/L). Se inició tratamiento con cefotaxima i.v. 200 mg/kg/día

previa toma de hemocultivos seriados en dos días consecutivos. A las 24 h de incubación, ambos hemocultivos fueron positivos. En la tinción de Gram se observaron bacilos grampositivos pleomórficos en forma de "V". La identificación directa del microorganismo a partir de los hemocultivos positivos mediante espectrometría de masas MALDI-TOF fue *C. pseudodiphtheriticum*. En este contexto, se realizó una ecocardiografía en la que se observó la existencia de una formación vegetativa de 10 mm (Figura 1) del lado ventricular izquierdo, provocando insuficiencia moderada, sin repercusión en la hemodinamia y función cardíaca. Asimismo, se constató la presencia de una valvulopatía aórtica bicúspide. Con el diagnóstico de una endocarditis infecciosa se agregó gentamicina (6 mg/kg/día) a la terapia a la espera de la identificación definitiva del microorganismo y su perfil de susceptibilidad antimicrobiana. A las 24 h de incubación en medios de cultivo sólidos se observó el crecimiento de colonias grises en placas de agar sangre, catalasa positivas. La identificación mediante secuenciación del gen ARN 16S confirmó el aislamiento de *C. pseudodiphtheriticum*. El antibiograma con epsilometría (E-test) mostró resistencia a azitromicina (CIM > 256 µg/ml) y sensibilidad (CIM) a amoxicilina/ác. clavulánico (0,016 µg/ml), cefotaxima (0,38 µg/ml), ciprofloxacina (0,5 µg/ml), linezolid (0,016 µg/ml), penicilina G (0,25 µg/ml) y vancomicina (0,38 µg/ml).

El paciente presentó una evolución clínica favorable, remitiendo su cuadro febril antes de las 48 h de iniciada la terapia antimicrobiana combinada. Dada su buena evolución, habiendo negativizado los hemocultivos y sin cambios imagenológicos no se planteó una cirugía cardíaca en ese momento, salvo que hubiera algún deterioro clínico.

A los 16 días de internación, el paciente presentó

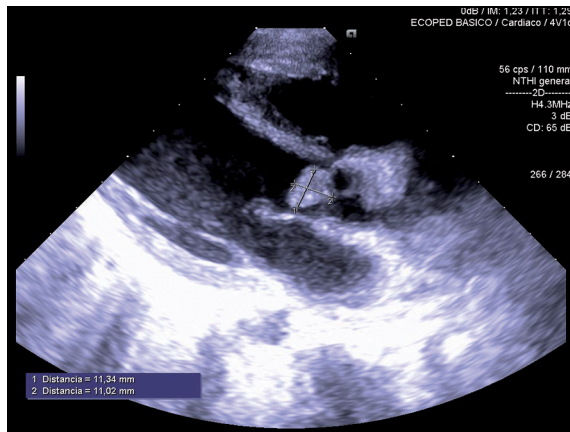


Figura 1. Ecocardiografía transtorácica que muestra la presencia de una masa excrescente de 1 cm que ocupa la mayor parte del tracto de salida aórtico a nivel de la cara ventricular.

nuevamente fiebre asociada a cefalea frontal, desorientación y escaso tono motor que evolucionó a una paresia braquial derecha, hemicara derecha y afasia. El cuadro se interpretó como una embolia séptica cerebral. Se agregó linezolid al tratamiento antimicrobiano por una eventual sobreinfección por microorganismos resistentes en algún otro foco. Ante el riesgo de un nuevo embolismo, se realizó una cirugía cardíaca sobre el territorio valvular aórtico (procedimiento Ross) que fue superada con éxito. En el tercer día de post-operatorio el paciente evolucionó con hipertensión intracraneal. Se realizó una resonancia magnética cerebral que reveló la existencia de un infarto isquémico por oclusión en el origen de la arteria cerebral media izquierda. Debido a su gravedad, el paciente falleció en los días posteriores. Los resultados microbiológicos finales confirmaron nuevamente el aislamiento de *C. pseudodiphtheriticum* en los hemocultivos.

Discusión

La endocarditis provocada por *C. pseudodiphtheriticum* ha sido descrita con menor frecuencia en comparación con otras especies incluidas dentro de este género. Su aislamiento se ha relacionado con un mal pronóstico clínico^{5,6}, asociado principalmente a adultos de sexo masculino sometidos a una intervención quirúrgica previa con reemplazo de válvula protésica.

En relación al manejo de la endocarditis infecciosa por *Corynebacterium* spp., si la cepa es susceptible a gentamicina (CIM < 4 µg/ml) se recomienda el uso combinado de gentamicina más penicilina⁷. En el caso de *C. pseudodiphtheriticum*, Manzella y cols.⁸ y Ahmed y cols.⁹, destacan una alta susceptibilidad de este microorganismo a los β-lactámicos. Otros autores proponen el uso sinérgico de dos antimicrobianos; Morris y cols.¹⁰, recomiendan el uso de penicilina más un aminoglucósido

y Cauda y cols.¹¹, el uso de un glucopéptido asociado a gentamicina. Además, este microorganismo es habitualmente sensible a ciprofloxacina y tetraciclinas, siendo a menudo resistente a macrólidos, como eritromicina o azitromicina^{4,10,12}.

Hasta ahora, poco se sabe sobre los factores de virulencia y patogenia de este microorganismo. Roy y cols.¹³, describen una mayor activación del sistema inmune, con un aumento de la expresión de los receptores *Toll-like*, e interleuquinas (IL-6 y IL-1β) de esta bacteria en células epiteliales corneales en seres humanos. En este contexto, sugieren que este incremento en la activación del sistema inmune podría producirse en otros tejidos en personas sanas para mantener en un estilo de vida comensal a una bacteria potencialmente patógena. Souza y cols.¹⁴, describieron recientemente la capacidad de *C. pseudodiphtheriticum* de formar biopelículas en modelos *in-vitro*, por lo que el éxito terapéutico en estos casos, estaría condicionado directamente a la duración y la dosis del antimicrobiano, siendo de gran importancia, un tratamiento antibacteriano adecuado, prolongado y con concentraciones elevadas en sangre.

A nuestro juicio, creemos que la mala evolución ocurrida en nuestro paciente fue consecuencia en gran medida del diagnóstico tardío de la endocarditis infecciosa. La resistencia de este microorganismo a los macrólidos y el tratamiento antimicrobiano inadecuado utilizado durante las semanas previas al ingreso, pudieron haber sido determinantes en su desenlace. En el caso clínico presentado, que sucedió sobre un factor predisponente como es el bicuspidismo aórtico, y dada la buena respuesta al tratamiento antimicrobiano en un comienzo, se decidió una actitud conservadora. Asimismo, el paciente presentaba una insuficiencia cardíaca moderada, sin repercusión en la hemodinamia y en su función cardíaca por lo que no se planteó la opción quirúrgica desde un principio, salvo ante una posible no mejora evolutiva. En este contexto, el tamaño de la formación vegetativa podría constituir una indicación relativa de tratamiento quirúrgico si se le suman factores de mal pronóstico como; fallo cardíaco congestivo, fenómenos embólicos o disfunción valvular progresiva. Las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen la reparación o sustitución valvular^{15,16}. Nuestro paciente presentó una embolia cerebral por lo que fue necesario sustituir la válvula cardíaca afectada, aunque la evolución posterior no fue la esperada.

El paciente presentado es un caso atípico de endocarditis infecciosa causada por *C. pseudodiphtheriticum* en un niño sin un cuadro infeccioso previo claro. El aislamiento de este microorganismo en la vía respiratoria, como agente causante de faringitis pseudomembranosa² o de neumonía¹⁷ en personas sanas sin antecedentes quirúrgicos, podría significar un foco de origen o puerta de



entrada a una bacteriemia determinando así una relación causal con endocarditis infecciosa. Aunque se necesitan más estudios para conocer los factores de virulencia, mecanismos de patogenicidad y el modo de transmisión de *C. pseudodiphtheriticum*, debe destacarse su capacidad patógena.

Por último, recomendamos el uso de métodos microbiológicos avanzados, como la tecnología MALDI-TOF para una identificación rápida de microorganismos en infecciones graves.

Resumen

Se presenta el caso clínico de una endocarditis infecciosa por *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* en un niño de 8 años, portador de una valvulopatía aórtica bicúspide, que falleció por una embolia cerebral grave. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* forma parte de la microbiota de la piel y nasofaringe. Sin embargo, se han descrito casos de endocarditis en pacientes inmunocomprometidos, asociados, en su mayoría, a una mala evolución clínica.

Referencias bibliográficas

- 1.- Bernard K. The genus *Corynebacterium* and other medically relevant coryneform-like bacteria. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3152-8.
- 2.- Indumathi V A, Shikha R, Suryaprakash D R. Diphtheria-like illness in a fully immunised child caused by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *Indian J Med Microbiol* 2014; 32: 443-5.
- 3.- Muliukin A L, Suzina N E, Mel'nikov V G, Gal'chenko V F. Dormant state and phenotypic variability of *Staphylococcus aureus* and *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *Mikrobiologiya* 2014; 83: 15-27.
- 4.- Mensa J, Gatell J M, García J E, Letang E, López E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Antares; 2012.
- 5.- Belmares J, Dettlerline S, Pak J B, Parada J P. *Corynebacterium* endocarditis species-specific risk factors and outcomes. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 4.
- 6.- Johnson J N, Miller S G, Lodge A J. *Corynebacterium* endocarditis of a percutaneously placed transcatheter pulmonary valve. *Cardiol Young* 2014; 24: 932-4.
- 7.- Karchmer A W. Antimicrobial therapy of prosthetic valve endocarditis. Up to Date 2015 (acceso 15 de agosto de 2015). Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-therapy-of-prosthetic-valve-endocarditis>
- 8.- Manzella J P, Kellogg J A, Parsey K S. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: a respiratory tract pathogen in adults. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 37-40.
- 9.- Ahmed K, Kawakami K, Watanabe K, Mitsushima H, Nagatake T, Matsumoto K. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: a respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 41-6.
- 10.- Morris A, Guild I. Endocarditis due to *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: five case reports, review, and antibiotic susceptibilities of nine strains. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 887-92.
- 11.- Cauda R, Tamburrini E, Ventura G, Ortona L. Effective vancomycin therapy for *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* endocarditis. *South Med J* 1987; 80: 1598.
- 12.- Soriano F, Zapardiel J, Nieto E. Antimicrobial susceptibilities of *Corynebacterium* species and other non-spore-forming gram-positive bacilli to 18 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 208-14.
- 13.- Roy S, Marla S, Praneetha D C. Recognition of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* by Toll-like receptors and up-regulation of antimicrobial peptides in human corneal epithelial cells. *Virulence* 2015; 6: 716-21.
- 14.- Souza M C, dos Santos L S, Sousa L P, Faria Y V, Ramos J N, Sabbadini P S, et al. Biofilm formation and fibrinogen and fibronectin binding activities by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* invasive strains. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2015; 107: 1387-99.
- 15.- Baltimore R S, Gewitz M, Baddour L M, Beerman L B, Jackson M A, Lockhart P B, et al. Infective endocarditis in childhood: 2015 update: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1487-515.
- 16.- Habib G, Lancellotti P, Antunes M J, Bongiorno M G, Casalta J P, Del Zotti F. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015; 36: 3075-128.
- 17.- Van Roeden S E, Thijsen S F, Sankatsing S C, Limonard G J. Clinical relevance of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* in lower respiratory tract specimens. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47: 862-8.