

Casos de Microbiología Clínica

Caso nº 572

Bacteriemia por *Granulicatella adiacens*.

Descripción

Se trata de una mujer de 84 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, miocardiopatía hipertrófica, asma bronquial y diverticulosis. Refería síntomas constitucionales de varios meses de evolución y acudió al hospital por deterioro agudo del estado general.

En la exploración en urgencias presentaba signos de deshidratación y palidez de piel y mucosas. Se auscultó un soplo sistólico multifocal III/VI. En la palpación abdominal se identificó una masa dolorosa en hipogastrio y fosa iliaca izquierda de 5 cm sin signos de irritación peritoneal.

La analítica de urgencias mostró únicamente una leve anemia y ligera elevación de la proteína C reactiva. En la radiografía de tórax se puso de manifiesto una discreta cardiomegalia con hilios pulmonares prominentes y aumento de la trama broncovascular. No había infiltrados pulmonares.

La paciente fue ingresada para estudio. Se realizó una TAC abdominal y pélvica que evidenció una masa compatible con neoplasia de sigma con atrapamiento del uréter izquierdo que causaba una moderada hidronefrosis proximal.

Durante el ingreso presentó un pico febril de 38°C y se extrajeron dos hemocultivos. Se le colocó un catéter ureteral izquierdo doble J y se comenzó tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina-clavulánico.

A las 48 horas de incubación, el sistema Bactec® 9120 señaló positividad en los cuatro frascos de hemocultivo inoculados. En la tinción de Gram se observaron cocos grampositivos, irregularmente teñidos y de tamaño variable, agrupados en estructuras como "bolas" o "panales" (figura 1). Los subcultivos en placas de agar sangre y agar chocolate enriquecido resultaron negativos tras 24 horas de incubación, tanto en atmósfera de CO₂ como en anaerobiosis. ■

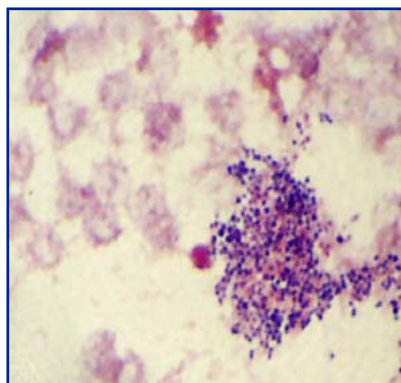


Figura 1. Tinción de Gram de un hemocultivo positivo.

1.

¿De qué tipo de microorganismo podría tratarse?

La presencia de cocos grampositivos pleomórficos como los descritos y la ausencia de crecimiento tras subcultivo en los medios sólidos habituales después de la incubación nocturna, también en anaerobiosis, debe hacernos

pensar que estamos ante alguna de las especies anteriormente denominadas "variantes nutricionales de estreptococo" (VNS), o estreptococos nutricionalmente deficientes. Son microorganismos con especiales exigencias nutricionales. En

continúa ►

Caso descrito y discutido por:

Victoria Ortiz de la Tabla Ducasse y Coral Marín González

Servicio de Microbiología
Hospital Universitario San Juan de Alicante
Alicante

Correo electrónico:
ortiz_vic@gva.es

CON LA COLABORACIÓN EDITORIAL DE:

Dr. JUAN IGNACIO ALÓS

Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario de Getafe
Getafe - Madrid.

Editado por:

FRANCISCO SORIA MELGUIZO, S.A.

Caramuel 38, 28011 Madrid
Tel. 91 464 94 50
Fax. 91 464 62 58
<http://www.f-soria.es>

general, los caldos de los frascos comerciales para hemocultivos contienen piridoxal y permiten su crecimiento, mientras que no lo hacen la mayoría de los medios sólidos a menos que sean suplementados.

Los VNS fueron descritos por Frenkel y Hirsch en 1961 como nuevas especies de estreptococos que mostraban satelitismo alrededor de las colonias de otras bacterias. Posteriormente, mediante estudios de hibridación de DNA, se clasificaron en dos especies, *Streptococcus defectivus* y *Streptococcus adiacens*. En 1995 se creó el género *Abiotrophia* (nombre que hace alusión a la deficiencia nutricional) para incluir ambas especies (*A. defectiva* y *A. adiacens*). Desde entonces se han descrito tres nuevas especies más en el género: *A. elegans*, *A. balaeopterae* y *A. para-adiacens*.

El género *Abiotrophia* consta de dos líneas filogenéticamente diferentes, por un lado *A. defectiva* y por otro las otras especies, que posteriormente fueron transferidas al nuevo género denominado *Granulicatella*. Ambos géneros requieren el suplemento de piridoxal u otros

componentes adicionales para la obtención de un buen crecimiento en los medios de cultivo habituales.

Las especies de los géneros *Granulicatella* y *Abiotrophia* están relacionadas filogenéticamente con las de otros géneros descritos en fechas más recientes: *Facklamia*, *Ignavigranum*, *Globicatella*, *Eremococcus*, *Dolosicoccus* y *Aerococcus*, la mayor parte de los cuales pueden también estar implicados en infecciones humanas.

Los miembros del género *Granulicatella* son extremadamente pleomórficos en la tinción de Gram, apareciendo como cocos gram-variables, de diferente tamaño y en distintos tipos de agrupación, aunque generalmente se muestran como cocos grampositivos en parejas y cadenas.

Por lo tanto, ante una tinción de Gram de una muestra clínica o de un frasco de hemocultivo que muestre cocos grampositivos y de la que no se obtenga crecimiento en los cultivos posteriores, debemos siempre pensar en la presencia de alguna de las especies de VNS. ■

2. ¿Qué debe hacerse para estimular el crecimiento de estos microorganismos y cómo puede llevarse a cabo la identificación precisa de las especies?

Tras la tinción de Gram descrita de los frascos de hemocultivos y ante la ausencia de crecimiento en los subcultivos iniciales, procedimos a realizar una estría con una especie de estafilococo a lo largo de las placas de agar sangre subcultivadas. Tras incubación nocturna, las colonias crecieron pegadas a lo largo de la estría (satelitismo) (figura 2). También pudimos apreciar el mismo efecto colocando en las placas un disco impregnado con clorhidrato de piridoxal, apareciendo las colonias satélites alrededor del disco tras la incubación (figura 3).

La presencia de satelitismo resulta esencial para la identificación de estas especies. No obstante hay que tener en cuenta que algunas cepas consiguen adaptarse para crecer tras subcultivos repetidos y que el uso de un inóculo excesivo, junto con la posibilidad de arrastre del medio primario conteniendo piridoxal, puede hacer que no observemos el satelitismo.

La identificación fenotípica resulta compleja, ya que es necesario trabajar con suficiente inóculo, lo cual no siempre es fácil con estas cepas difíciles de cultivar. Además, en muchas ocasiones se obtienen reacciones atípicas cuando se usan los pruebas clásicas.

En nuestro aislado, junto con el satelitismo descrito y la catalasa negativa, utilizamos la galería API20 Strep, usando un inóculo muy cargado y obtuvimos una identificación del 99,8% para *Granulicatella adiacens*.

Las pruebas clave, además del satelitismo, incluyen LAP, PYR, arginina, bilis-esculina, crecimiento en 6,5% de ClNa, β -GUR, VP, catalasa y sensibilidad a la vancomicina.

G. adiacens se caracteriza por: PYR (+); LAP (+); 6,5% NaCl (-); bilis (-); esculina (-); satelitismo (+); arginina (-); y β -GUR (+). *Granulicatella elegans* y las especies de *Abiotrophia* son β -GUR (-).

Otros sistemas comerciales como el Vitek2 generalmente identifican estas cepas como *Granulicatella* o *Abiotrophia*.

La identificación precisa de las especies debe hacerse mediante secuenciación del 16S rRNA, que es el método de referencia. La confirmación de la identificación de nuestra cepa fue realizada de este modo en el Centro Nacional de Microbiología (ISCIII). ■



Figura 2. Satelitismo con cepa de estafilococo.

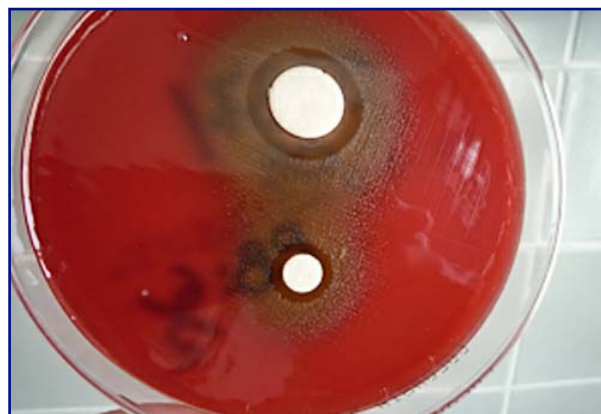


Figura 3. Satelitismo con discos de piridoxal.

3. ¿Son estos microorganismos frecuentes en la clínica? ¿Qué tipo de infecciones causan y cuál es su origen?

Las especies de *Granulicatella* son infrecuentes entre los aislados clínicos. La gran mayoría de los aislados descritos han sido obtenidos de hemocultivos. Es posible que en otro tipo de muestras la dificultad de crecimiento de estos microorganismos resulte en cultivos negativos, cuando no son visibles en las tinciones, por lo que las infecciones extravasculares podrían estar infradiagnosticadas.

Las especies de *Granulicatella* y las de *Abiotrophia* forman parte de la flora del tracto respiratorio superior, así como del urogenital y gastrointestinal en humanos. De todas las VNS, *G. adiacens* es la especie predominante en la cavidad oral.

Tanto *Granulicatella* como *Abiotrophia* pueden causar sepsis y bacteriemia y son responsables del 5-6% de todos los casos de endo-

carditis infecciosas. Una revisión de 30 casos de endocarditis debidas a VNS encontró que, con frecuencia, la evolución fue más grave que en las causadas por enterococos o estreptococos del grupo viridans.

G. adiacens también se asocia con infecciones del sistema nervioso central, incluyendo meningitis y abscesos cerebrales y epidurales, frecuentemente tras procedimientos neuroquirúrgicos.

Además se han descrito casos de infecciones oculares, como conjuntivitis, queratitis y endoftalmitis asociadas a cirugía de cataratas.

Otras infecciones en las que pueden estar involucrados son las odontológicas, incluyendo abscesos, neumonía, sinusitis, artritis séptica, osteomielitis vertebral, infecciones postparto, absceso escrotal e infecciones de la médula ósea. ■

4. ¿Cómo debe hacerse el antibiograma? ¿Resulta sencillo el tratamiento de las infecciones producidas por estos microorganismos?

La realización del antibiograma es problemática por el lento crecimiento de estas cepas y porque requieren la adición de suplementos.

El método disco-placa no se recomienda, siendo el de referencia la microdilución en caldo, usando Mueller-Hinton suplementado con 2,5-5% de sangre y 0,001% de clorhidrato de piridoxal (CLSI M45-A2, 2010).

Alternativamente pueden utilizarse placas de agar chocolate enriquecido o bien de agar sangre que se inunda en superficie con piridoxal al 0,001% y empleando tiras de gradiente para determinar las CMI. El E-test proporciona resultados similares a los de la dilución en caldo, aunque las CMI resultan ligeramente más elevadas.

En general, las especies de *Granulicatella* muestran sensibilidad a amoxicilina, ceftriaxona, meropenem, rifampicina, levofloxacina y vancomicina. Las CMI de penicilina son variables, siendo la mayoría de las cepas sensibles o intermedias. Sin embargo, se han descrito altas tasas de resistencia a antibióticos betalactámicos y macrólidos, tanto en *G. adiacens* como en *G. elegans*, sobre todo en cepas pediátricas.

A pesar de que es frecuente la resistencia *in vitro* a los aminoglucósidos, no se han descrito cepas con resistencia de alto nivel.

En nuestro caso, el antibiograma se hizo mediante E-test, con placas de agar-sangre inundadas con piridoxal. La cepa resultó sensible a penicilina, amoxicilina, cefotaxima, vancomicina, eritromicina y linezolid.

En general, para el tratamiento de las infecciones graves por *Granulicatella* se recomienda la asociación de penicilina y un aminoglucósido. La vancomicina constituye la alternativa más aceptable para cepas resistentes y en pacientes alérgicos.

A pesar de que se obtengan resultados de sensibilidad *in vitro*, la endocarditis es difícil de tratar y se observa hasta un 41% de fracasos. Aproximadamente el 27% de los pacientes requieren reemplazamiento valvular y entre el 17-20% mueren por fallo cardíaco congestivo o émbolos sépticos.

El fracaso del tratamiento se ha asociado, en ocasiones, con el retraso de su inicio, debido al excesivo tiempo requerido para el aislamiento e identificación de estas bacterias.

Varios trabajos sugieren que la lenta tasa de crecimiento de estos microorganismos (tiempo de generación 2-3 horas frente a los 40-50 minutos de los estreptococos del grupo viridans), podría atenuar la actividad de los antibióticos betalactámicos. Además, se ha demostrado tolerancia significativa a la penicilina (relación CMB/CMI > 32) en estos aislados.

La paciente de nuestro caso recibió amoxicilina-clavulánico, con desaparición de la fiebre. Dos hemocultivos extraídos posteriormente como control fueron negativos, por lo que el episodio fue considerado como una bacteriemia transitoria, posiblemente consecuencia de las exploraciones genitourinarias o digestivas a las que estuvo expuesta durante su ingreso. ■

Bibliografía

- 1 Christensen JJ, Facklam RR. *Granulicatella* and *Abiotrophia* species from human clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 3520-3.
- 2 Cargill JS, Scott KS, Gascoyne-Binzi D, et al. *Granulicatella* infection: diagnosis and management. *J Med Microbiol.* 2012; 61: 755-61.