

PRESENTACION DE CASOS

Endocarditis bacteriana causada por *Corynebacterium diphtheriae*, biotipo *gravis*, no toxigénico: informe de un caso

Nélida Muñoz, Clara Inés Vargas

Resumen

Se presenta el caso de un niño de 9 años, atendido en el Hospital Erazmo Meoz de Cúcuta, entre el 22 de noviembre de 1995 y el 18 de diciembre del mismo año, con diagnóstico de anemia, síndrome mielodisplásico y endocarditis bacteriana.

En los hemocultivos, se aisló un bacilo grampositivo, identificado inicialmente como *Listeria monocytogenes*. El aislamiento fue enviado al Laboratorio de Referencia de Microbiología del INS para confirmación, en donde se identificó la bacteria como *Corynebacterium diphtheriae*, biotipo *gravis*, no toxigénico. No fue posible realizar el seguimiento del paciente debido a que los padres solicitaron su salida voluntaria de la institución.

Summary

The case of a nine-year old child diagnosed with anemia, myelodysplastic syndrome and bacterial endocarditis, was presented in the Erazmo Meoz Hospital in Cúcuta between the 22nd of November and the 18th of December, 1995.

A Gram positive bacillus was isolated through haemoculture, initially identified as being *Listeria monocytogenes*. The isolate was sent to the INS Microbiology Reference Laboratory for confirmation where it was identified as being the non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*, biotype *gravis*. Follow-up was not possible with this patient as his parents requested his voluntary release from the institution.

Corynebacterium diphtheriae fue descrito por Loeffler, en 1884, como agente etiológico de la difteria. Esta es una infección que se localiza en el tracto respiratorio superior y puede producir obstrucción respiratoria aguda por complicaciones locales. La bacteremia ha sido documentada durante el estado prodrómico de la difteria clínica, pero, la enfermedad invasora es rara. La morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad se atribuyen, principalmente, a los efectos de la toxina producida por la bacteria sobre el tejido cardíaco, neural y renal (1).

Aunque este microorganismo es capaz de producir infecciones como faringitis, lesiones cutáneas y enfermedad invasora (1, 2), muy poco se conoce acerca de los mecanismos de patogenicidad de *C. diphtheriae* no toxigénico.

En la literatura, se encuentran informados 34 casos de endocarditis bacteriana por *C. diphtheriae* no toxigénico, de los cuales 7 fueron registrados en Australia y 3 en Suiza, en drogadicitos. La ribotipificación, las pruebas de actividad enzimática y los patrones de resistencia antimicrobiana fueron idénticos en estos últimos aislamientos (1).

Se informa un caso de endocarditis bacteriana

causada por *C. diphtheriae* no toxigénico, diagnosticado en un paciente del hospital general de Cúcuta, Norte de Santander. Este es el primer caso confirmado en el Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Nacional de Salud y no se conocen informes previos.

Informe del caso

Se trata de un niño de 9 años, natural de Ocaña y procedente de Cúcuta, quien ingresó al Hospital Erazmo Meoz el 22 de noviembre de 1995, con un cuadro de dos meses de evolución consistente en fiebre no cuantificada, palidez mucocutánea, cefalea, náuseas, vómito, astenia y adinamia. En el examen físico, pesó 23 kg y se encontró en regulares condiciones generales, con escleras ictericas y un hígado palpable a 4 cm por debajo del reborde costal derecho. Los exámenes de laboratorio de ingreso presentaron: Hb, 6,4 g%; plaquetas, 127.000/mm³; leucocitos, 8.900/mm³, 82% PMN, 16% linfocitos, 2% bandas y 4,5% reticulocitos. El extendido de sangre periférica mostró hipocromía y macrocitos. Se hospitalizó con una impresión diagnóstica de síndrome anémico en estudio.

El paciente continuó con picos febriles y el segundo día de hospitalización apareció un soplo sistólico II/VI y trombocitopenia de 35.000/mm³; se inició terapia de reemplazo sanguíneo. En los tres hemocultivos realizados, se recuperó un germen que se identificó como *Listeria monocytogenes*, con base en la coloración de Gram y en las reacciones de catalasa, motilidad a 22 y a 37°C, hidrólisis de la esculina y crecimiento en TSI.

Debido al aumento de la intensidad del soplo y a la persistencia del cuadro febril, se consideró el diagnóstico de endocarditis bacteriana.

El ecocardiograma informó la presencia de vegetaciones a nivel de la válvula mitral. Confirmado el diagnóstico, se administró ampicilina y gentamicina. El paciente evolucionó tórpida, con picos febriles y el día 14 presentó dolor torácico, tos húmeda, hígado doloroso y palpable a 6 cm por debajo del reborde costal derecho, náuseas e hiporexia. El

parcial de orina mostró hematuria y albuminuria. El ecocardiograma de control mostró persistencia de las vegetaciones a nivel valvular.

El 18 de diciembre de 1995 los padres solicitaron la salida voluntaria de la institución y no fue posible su seguimiento.

Identificación y conformación del agente etiológico

El aislamiento, realizado a partir de los hemocultivos, se identificó inicialmente como *Listeria monocytogenes*. El microorganismo fue remitido al Laboratorio Nacional de Referencia del INS para confirmar su identificación.

El microorganismo en estudio fue enviado en el medio de transporte Amies con carbón activado, a partir del cual se realizó una resiembra en agar sangre de cordero al 5%. Después de 24 horas de incubación, a 37°C, en atmósfera de 3-5% de CO₂, de las colonias presentes se realizó coloración de Gram en donde se observó la presencia de bacilos grampositivos con morfología de *Corynebacterium* (figura 1). También se hizo coloración de azul de metileno de Loeffler para confirmar la presencia de gránulos metacromáticos y la agrupación característica del género. Las colonias se sembraron en medio de Loeffler para realizar pruebas bioquímicas (3-5) (tabla 1) y en el medio diferencial de Tinsdale para confirmar la producción de colonias negras rodeadas de un halo café, específicas de la especie (figura 2).

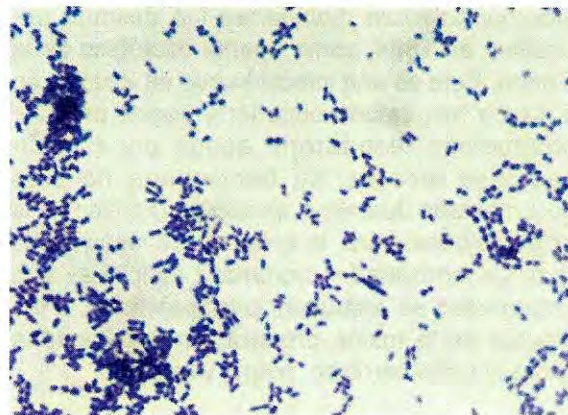
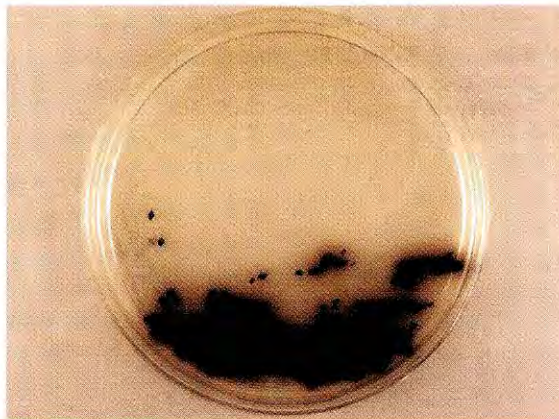


Figura 1. *C. diphtheriae*, biotipo *gravis*. Coloración de Gram, 1.000X.

Cuadro 1. Pruebas Bioquímicas para la diferenciación de *C. diphtheriae*.

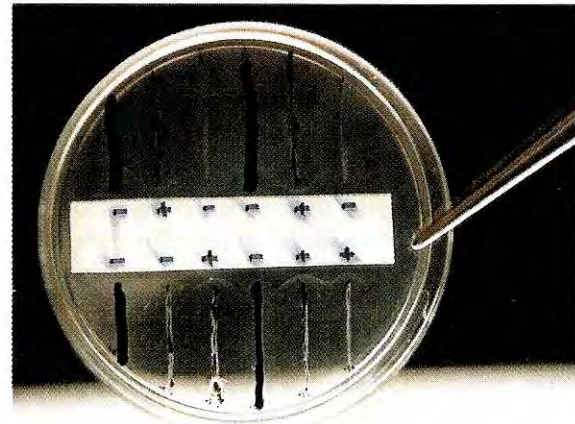
Prueba	Resultado
Morfología (Gram)	bacilos cortos Gram positivos
Beta-hemólisis	-
Catalasa	+
Citrato	-
TSI	K/A, gas-, H ₂ S -
Nitratos	+
Ureasa	-
Motilidad a 22°C	-
a 37°C	-
Gelatinasa	-
Amilasa	+
Crecimiento en agar Tinsdale	+
Esculina	-
Fermentación:	
Glucosa	+
Maltosa	+
Sacarosa	-
Manitol	-
Xilosa	-

El aislamiento de *C. diphtheriae* se estudió para la producción de toxina por la prueba *in vitro* de inmunodifusión de Elek (5), con resultado negativo lo cual se interpreta como no toxigénico (figura 3).

**Figura 2.** *C. diphtheriae* en agar Tinsdale: colonias negras rodeadas de un halo café característico.

El microorganismo se identificó como *Corynebacterium diphtheriae*, biotipo *gravis*.

La identificación del aislamiento fue confirmada por el Laboratorio de Referencia de la Universidad de Alberta, Edmonton, Canadá, el 20 de febrero de 1996.

**Figura 3.** Prueba de toxigenicidad *in vitro*. Método de difusión en agar Elek.

Discusión

La endocarditis producida por *C. diphtheriae* no toxigénico fue informada, por primera vez, por Howard en 1893. A partir de esa fecha, en la literatura, se registran 33 casos de endocarditis bacteriana por esa bacteria, la mitad de ellos en niños menores de 10 años (1).

En la población susceptible, la faringitis no exudativa como parte del pródromo de la enfermedad, probablemente, es el sitio de la infección inicial y la puerta de entrada al torrente sanguíneo. Sin embargo, existe evidencia de que, en los drogadictos, puede ingresar por pequeñas heridas en la piel (2). El microorganismo es capaz de invadir el tejido y causar enfermedad fulminante y parece tener predilección por el endotelio cardíaco, valvular y sinovial (2).

En Inglaterra y Gales, el número de aislamientos de *C. diphtheriae* no toxigénico, a partir de frotis faríngeos, en niños y adultos jóvenes con dolor de garganta, se ha elevado de 17 en 1990 a 135 en 1995 (2). Sin embargo, ese informe subestima la incidencia de este patógeno, debido a que no se considera de rutina el estudio de este microorganismo en los frotis faríngeos y, por consiguiente, no se emplean los medios adecuados para su aislamiento.

El significado clínico y epidemiológico de *C. diphtheriae* no toxigénico no es claro, pero su

capacidad invasora crea la necesidad de aumentar la búsqueda del microorganismo en pacientes susceptibles, tales como drogadictos, niños menores de 10 años y pacientes con enfermedades cardíacas valvulares (1).

Este caso destaca la importancia de considerar el estudio de este agente en enfermedades sistémicas, en cuadros de endocarditis bacteriana, en enfermedades que cursen con compromiso articular séptico y en enfermedad embólica de difícil diagnóstico, por cuanto estos hallazgos son los más frecuentemente descritos en la enfermedad invasora por *C. diphtheriae* no toxigénico (1).

El informe de este caso es un llamado de atención para que los laboratorios de referencia investiguen este microorganismo a partir de las muestras clínicas (frotis faríngeo) de los pacientes con factores de riesgo.

Se recomienda que los aislamientos a partir de sitios estériles que correspondan a bacilos Gram positivos con morfología de *Corynebacterium*, sean identificados hasta la especie, debido a que este microorganismo es considerado, hoy en día, causa importante de morbilidad y mortalidad (1).

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de las bacteriólogas María Claudia Rodríguez y María

Luisa Ramírez del Hospital Erazmo Meoz de Cúcuta, Norte de Santander, por la remisión del aislamiento en estudio y la recopilación de los datos de la historia clínica del paciente. A la doctora Elizabeth Castañeda por sus valiosos comentarios al revisar el documento y a la doctora Margarite Lovgreen del Laboratorio Provincial de la Universidad de Alberta, Edmonton, Canadá, la confirmación del aislamiento.

Referencias

1. **Tiley SM, Kociuba KR, Heron LG, Munro R.** Infective endocarditis due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: report of seven cases and review. Clin Infect Dis 1993;16:271-5.
2. **CDR.** Enhanced surveillance of non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* infections. CDR 1996;6(4).
3. **Clarridge JE, Spiegel CA.** *Corynebacterium* and miscellaneous irregular Gram-positive rods, *Erysipelothrix* and *Gardnerella*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. Manual of clinical microbiology, 6th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 1995:357-78.
4. **Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Win WC, et al.** Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1992:512.
5. **Miller JM, Sottnek FO.** Isolation and identification of *Corynebacterium diphtheriae*. Atlanta: Department of Health and Human Services, CDC; 1982.