

Endocarditis Infecciosa por *Granulicatella adiacens*: Reporte de un caso

Erick Sánchez Jiménez¹, Kirsten Alvarado Rodríguez² & María Claudia Peláez³

1. Médico Residente de Cardiología, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social. San José, Costa Rica. Correo electrónico: erick_fsj@hotmail.com; Dirección Postal: 2220 - 4050 Alajuela Costa Rica. Teléfono: (506) 8824-3537.
2. Médico General, San José, Costa Rica. Correo Electrónico: kmar_02@hotmail.com; Teléfono: (506) 8913-2424
3. Médico Asistente de Infectología, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social. San José, Costa Rica.

Recibido 27 de octubre de 2016. Aceptado 26 de marzo de 2017.

RESUMEN

El diagnóstico de endocarditis infecciosa subaguda causa un reto para el clínico, puesto que puede simular otra entidad que confunde el diagnóstico. La endocarditis por *Granulicatella adiacens* es poco frecuente, sin embargo es un microorganismo difícil de aislar y cultivar ya que requiere un medio especial para crecer. El porcentaje de endocarditis con cultivos negativos es alto y este podría estar enmascarando microorganismos no identificados. Se presenta un caso muy interesante de endocarditis por el germen mencionado, donde el tiempo de diagnóstico y de identificación del microorganismo pudieron ser cruciales en el manejo y desenlace del paciente.

Palabras Clave: endocarditis, *Granulicatella adiacens*, estreptococos, vegetación valvular, insuficiencia aórtica.

ABSTRACT

Infective Endocarditis due to *Granulicatella adiacens*: A case Report

Subacute infective endocarditis is a challenging diagnosis for the clinician, since it can simulate other entities that confound the final diagnosis. Endocarditis by *Granulicatella adiacens* is rare, and it is a difficult organism to isolate, because it needs a special culture medium to grow. The percentage of culture – negative endocarditis is high and this could be masking unidentified microorganisms. In the following case report, we present an interesting case of endocarditis, whose diagnosis and the time for microorganism identification may have been crucial in the management and patient outcome.

Keywords: endocarditis, *Granulicatella adiacens*, streptococci, valve vegetation, aortic valve insufficiency.

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa continúa siendo una causa importante de morbi-mortalidad a nivel mundial, en el que su dificultad para el diagnóstico temprano tiene un alto impacto en el desenlace de la enfermedad. A pesar de los grandes avances en diagnóstico, manejo, terapia antibiótica y técnicas quirúrgicas, esta tasa de morbi-mortalidad continúa siendo elevada.

La *Granulicatella adiacens*, siendo una variante de la familia de los estreptococos es un microorganismo difícil de aislar y cultivar por lo que muchas veces puede ser confundido con otros microorganismos e incluso arrojar reportes negativos, que dificultan el diagnóstico certero y su tratamiento, por su alta prevalencia de resistencia a beta lactámicos y macrólidos¹.

En conjunto con la *Abiotrophia* constituyen el 6% de todas las endocarditis por estreptococos². También, se asocia con infecciones a nivel pulmonar, sistema nervioso central e infecciones oculares³.

CASO CLÍNICO

Masculino de 44 años de edad conocido hipertenso, portador de sinusitis persistente, tabaquista y etilista activo con historia de 6 meses de evolución de un cuadro caracterizado por fiebre intermitente que lo llevó a múltiples consultas médicas en varios centros. Con síntomas iniciales asociados como otalgia, empeoramiento de su sinusitis y odinofagia. Posteriormente presentó artralgias de grandes articulaciones, hematuria macroscópica y disnea de medianos esfuerzos. El paciente además asociaba sudoración nocturna y pérdida



de peso de 3 kg. Fue tratado con múltiples esquemas de antibióticos orales, incluso se manejó con antibiótico oral por 1 mes con la sospecha de prostatitis. Debido a que el cuadro no mejoraba, decidió consultar una vez más al servicio de emergencias con mal estado general; se decidió hospitalizar y en la valoración se documenta un soplo sistólico y diastólico por lo que se le realiza un ecocardiograma que muestra una válvula aórtica bivalva con una imagen que impresiona vegetación hiper móvil de 10 x 10 mm; asociando insuficiencia aórtica severa y una válvula mitral con una vegetación de 18 x 9 mm en valva anterior, más insuficiencia mitral severa.

El paciente es referido a la unidad de cuidados intensivos donde llega neurológicamente íntegro, con ventilación espontánea, en insuficiencia cardíaca compensada sin necesidad de vasopresores o inotrópicos, y con lesión renal aguda. Se le tomaron hemocultivos que mostraron cocos gram positivos no tipificados en ese momento. Se decide realizar manejo quirúrgico el día siguiente con reemplazo valvular mitro-aórtico mecánico. En el postoperatorio el paciente cursa hemodinámicamente estable, con buena función valvular según se pudo evaluar en el ecocardiograma del postoperatorio. Además, recuperó su función renal de forma completa, llegando a requerir solamente dos sesiones de hemodiálisis. Asoció durante el postoperatorio inmediato una encefalopatía multifactorial en relación a causa urémica, séptica y circulación extracorpórea prolongada. Sin embargo, el paciente no presentó lesiones estructurales en sistema nervioso central y presentó buena resolución posteriormente.

Desde el punto de vista infeccioso, inicialmente el paciente estuvo en cobertura empírica con vancomicina, penicilina sódica y cefotaxime escalonado hasta que se logró aislar una *Granulicatella adiacens*. Por esta razón, se decidió desescalonar a vancomicina asociada con rifampicina por 6 semanas. Durante su estancia se aísla además un cultivo en sangre positivo por *Candida parapsilosis* por lo que se agregó Caspofungina al régimen de antibióticos. Este último microorganismo fue considerado contaminación intrahospitalaria ya que existe una evidencia alta de situaciones similares en nuestro centro.

METODOLOGÍA MICROBIOLÓGICA

Se procesaron dos pares de muestras de cultivos sanguíneos tomados con una diferencia de 24 horas al ingreso del paciente. Los dos primeros resultaron positivos por cocos gram positivos en cadena a las 14 horas de procesados, y los otros dos también resultaron positivos por cocos gram positivos en cadenas a las 22 y 24 horas. Los hemocultivos se procesaron en el Laboratorio de Bacteriología dentro del centro hospitalario donde el paciente se encontraba hospitalizado, y se analizaron mediante el sistema automatizado Bact Alert. En este laboratorio se utilizan medios convencionales para todos los hemocultivos, como agar sangre de carnero, agar chocolate, agar McConkey y agar manitol sal.

El agar sangre de carnero y agar chocolate se incuban en dióxido de carbono.

Se presentó crecimiento del microorganismo del hemocultivo del paciente, aunque escaso en el agar sangre, por lo que se re-incubó a las 24 horas. A las 48 horas, debido al poco crecimiento del microorganismo, se sospecha de alguna variante nutricional de estreptococo, por lo que se realizan dos pruebas más. Se siembra de nuevo en agar sangre y se incuba en anaerobiosis. Además, se realiza una prueba de satelitismo con *Staphylococcus aureus* y se incuba en dióxido de carbono. A las 72 horas hay un crecimiento suficiente del microorganismo y con prueba de satelitismo positiva; y se identifica a través del sistema automatizado Vitek, como *Granulicatella adiacens*.

En el Laboratorio de Bacteriología no se utiliza ningún medio de cultivo enriquecido específico para *Granulicatella* spp. principalmente por los escasos casos en que se ha presentado. El retraso en la identificación se da por el escaso y lento crecimiento de este microorganismo en el agar sangre de carnero. El sistema Vitek requiere una cantidad determinada del microorganismo para poder realizar la suspensión necesaria para la identificación. Es por esto que se decidió utilizar la prueba de satelitismo con *S. aureus* para sustentar la identificación del mismo.

Actualmente no se realiza en este laboratorio una prueba de sensibilidad de los antibióticos para estas bacterias, por lo cual no se logró acceder a ésta. El laboratorio de referencia para el hospital tampoco dispone de pruebas de sensibilidad para este microorganismo ni estudios moleculares para su estudio profundo, por lo que no se refirió el caso.

DISCUSIÓN

La *Granulicatella adiacens* pertenece a la familia *Carnobacteriaceae*⁴. Las especies *Granulicatella* son cocos gram positivos, facultativos anaerobios, catalasa-negativos y oxidasa negativos. Se han descrito tres especies de la *Granulicatella*: *G. adiasens*, *G. elegans* y *G. Balaenopterae*⁵. Esta especie es un componente de la flora de cavidad oral, genitourinaria y tracto gastrointestinal. Sin embargo, se sabe que puede ocasionar infecciones como queratoconjuntivitis, infecciones de sistema nervioso central, otitis, osteomielitis y abscesos pancreáticos^{3,6}.

A la *Granulicatella* y *Abiotrophia* se les conoce como estreptococos de nutrición variable⁷. Esto puesto que requieren de otros aditivos para crecer como el piridoxal (forma activa de la Vitamina B6) y L - cisteína, lo cual fue expuesto en un estudio realizado por Frenkel y Hirsch en 1961. Por su parte en 1975 Carey y colaboradores, mencionan que el Piridoxal-HCl 0.001% en el medio de agar es uno de los mejores medios de crecimiento para esta especie de bacterias. Luego Ruoff en 1991 demostró que se puede obtener la *Granulicatella* en medios con grupos tiol. Otra característica importante es que crecen de manera satélite y esto se explica debido a que la bacteria realiza un tipo de comensalismo microbiológico

al utilizar los nutrientes liberados por otras bacterias, como por ejemplo *Staphylococcus aureus*⁸. Es por esto que este microorganismo se considera como una causa de endocarditis infecciosa con cultivos negativos, debido a la dificultad de su crecimiento en los medios de cultivo convencional^{3,9}.

Se ha reportado que la *Granulicatella* causa alrededor de 3-5% de los casos de endocarditis y el principal sitio de entrada para esta infección es la cavidad oral. A pesar de esto se sabe que al menos 25% de los casos de endocarditis en general tiene cultivos negativos. Por tanto la incidencia de *Granulicatella* como causa de endocarditis podría ser más frecuente de lo documentado; tomando en cuenta la necesidad del medio de cultivo especial. Este es un microorganismo poco común de cultivos clínicos, siendo los cultivos sanguíneos la mayoría de los sitios de aislamiento, seguido por médula ósea, abscesos y muestras de ojos⁹.

G. adiacens parece tener mayor grado de infectividad que las demás especies, por lo que tienen capacidad de adherirse a las válvulas cardíacas y por tanto causar endocarditis. Se ha visto que esta especie ha mostrado capacidad de unión a la fibronectina, a diferencia de otras como la *G. elegans* (la cual es menos frecuente en casos de endocarditis)⁹. La enfermedad valvular mixta no es una forma de presentación frecuente, y en la mayoría de los casos de endocarditis infecciosa por esta causa requieren intervención quirúrgica.

La puerta de entrada para este microorganismo puede no ser clara, sin embargo se ha supuesto que una pobre higiene dental puede facilitar la entrada del microorganismo en la sangre. Esto asociado a un paciente con una enfermedad cardíaca de base o neutropenia febril, facilita la infección cardíaca por estos agentes. En pacientes con quimioterapia y mucositis, pueden encontrarse predisuestos a la infección por *Granulicatella* y/o *Abiotrophia*³. Las válvulas más afectadas son las aórtica y mitral, en un cuadro clínico más lento y progresivo en comparación con otros microorganismos.

En un análisis realizado en laboratorios de CDC y Dinamarca, tomaron 101 aislamientos de "variantes nutricionales de estreptococos". La mayoría de estos aislamientos se realizó en muestras de sangre, sin embargo se encontró también *Granulicatella adiacens* en córnea, médula ósea y senos paranasales¹⁰. Esto aunado a que ambas especies son predominantes en la placa dental¹¹, parece acertado pensar que la cavidad oral y la mucosa de senos paranasales son una puerta de entrada para bacteremias y endocarditis. Cabe rescatar que en este caso clínico el paciente presentaba sinusitis crónica y empeoró al inicio del cuadro, lo cual es una señal de alerta como posible puerta de entrada; sin embargo, no conocemos la salud periodontal del paciente para complementar esta hipótesis.

Como ya se mencionó, el reto diagnóstico que constituye la endocarditis infecciosa se deba a que la historia clínica puede variar en un rango amplio, dependiendo de las enfermedades de fondo del paciente, el microorganismo causal y el modo de presentación¹². La mayoría de los pacientes se presenta con fiebre, algunos asociados con escalofríos,

disminución del apetito, presencia de soplo cardíaco en un 85% de los casos y hasta en un 25% de los pacientes se presentan fenómenos embólicos. De ahí que se recomienda sospechar este diagnóstico en los pacientes que se presentan con un cuadro de fiebre y complicaciones embólicas¹².

Según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, la mortalidad de los pacientes con endocarditis infecciosa al ingreso es alrededor de 15 a 30%; y el pronóstico va a depender de las características del paciente, la presencia de alteraciones valvulares, microorganismo causal y hallazgos ecocardiográficos¹². La eficacia de las estrategias de manejo para estos pacientes depende también de la precisión y rapidez del diagnóstico.

Como se muestra en el caso clínico en cuestión, el tiempo de diagnóstico estuvo en contra de un manejo inicial rápido y oportuno para revertir las complicaciones y el desenlace del caso. La complicación que se presentó para identificar el microorganismo causal, postergó el inicio del tratamiento pertinente para su resolución. De ahí la importancia de la sospecha clínica para el diagnóstico y tratamiento precoces.

Recientemente, se han desarrollado diferentes técnicas para su identificación y aislamiento. La utilización de medios enriquecidos según los requerimientos de la especie es lo más significativo para la identificación eficaz. Sin embargo, además de utilizar medios bioquímicos para su identificación, se recomienda además la confirmación molecular, por ejemplo secuenciación o bien hibridación fluorescente in situ^{9,13}.

En una serie de casos, se encontró que en la mayoría de los casos se utiliza un régimen de penicilina asociado a aminoglicósidos; aunque también se utiliza vancomicina como régimen alterno en caso de resistencia^{3,14}. La guía de la Asociación Americana de Cardiología recomienda utilizar ampicilina o penicilina G asociado a gentamicina por 4 a 6 semanas^{15,16}. Por su parte, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda penicilina G, ceftriaxona o vancomicina por 6 semanas, asociando aminoglicósido durante las dos primeras semanas de tratamiento^{16,17}.

En un estudio previo se demostró fallo terapéutico con penicilina en al menos 41% de los pacientes y la necesidad de cirugía de reemplazo valvular en 27% además de una mortalidad del 20%. Más recientemente en un estudio realizado en Taiwán se documentó la necesidad de cirugía en 7 de los 8 casos de endocarditis por estas especies¹⁵.

Con respecto al paciente del caso inicial, posterior a su egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos, presentó disnea por lo cual se le realizó un ecocardiograma que documentó un derrame pericárdico. Se le realizó una ventana pericárdica con la que se drenaron 500 cc de líquido serohemático y se le realizó toracocentesis por derrame pleural serohemático. Dicho líquido aisló *Staphylococcus epidermis* y *Enterobacter cloacae*, por lo que se asoció terapia con Piperacilina - Tazobactam. Posteriormente, se realizó Ecocardiograma Transtorácico en el que se documenta imagen sugestiva de vegetación vs trombo en la válvula mitral protésica. Es llevado a sala nuevamente donde se documenta múltiples

trombos en pericardio de hasta 400 cc, sin vegetaciones en la válvula mitral, la cual se reemplaza de nuevo. Sin embargo, posterior al procedimiento presenta inestabilidad hemodinámica, abundante sangrado y fallece.

CONCLUSIONES

La endocarditis infecciosa secundaria a organismos como la *Granulicatella adiacens* y otras variantes nutricionales de estreptococo son entidades raras pero que conllevan una alta severidad del cuadro. Principalmente su dificultad para aislamiento del microorganismo en cultivos de sangre, retrasan el diagnóstico y aumentan el porcentaje de mortalidad, aunado a una respuesta al tratamiento errante. De ahí la importancia de que el clínico y el microbiólogo sospechen de microorganismos como éste cuando se tienen hemocultivos negativos en endocarditis infecciosa.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos especialmente a la Dra. Heylin Estrada Murillo del Laboratorio de Bacteriología del Hospital México, por la información brindada para la confección de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Zheng, X., Freeman, A., Villafranca, J., Shortridge, D., Beyer, J., Kabat, W. Antimicrobial Susceptibilities of Invasive Pediatric Abiotrophia and *Granulicatella* Isolates. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4323-4326.
- Vandana, K., Mukhopadhyay, C., Rau, N., Ajith, V., & Rajath, P. Native valve endocarditis and femoral embolism due to *Granulicatella adiacens*: a rare case report. *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 634-636.
- Shailaja, T., Sathivathy, K., & Unni, G. Infective endocarditis caused by *Granulicatella adiacens*. *Indian Heart J* 2013; 65: 447-449.
- Ludwig, W., Schleifer, K.-H., Jr & Whitman, W. B. Revised road map to the phylum Firmicutes. 2008. http://www.bergeys.org/outlines/Bergeys_Vol_3_Outline.pdf. Accesado el 25 de julio 2015.
- Casalta, J., 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: 1845-1847.
- Senn L., Entenza J., Greub G., Jaton, K., Wenger, A., Bille, J. Bloodstream and endovascular infections due to *Abiotrophia* defective and *Granulicatella* species. *BMC Infect Dis*. 2006; 20: 6-9.
- Perkins, A., Osorio, S., Serrano, M., Del Ray, M., Sarria, C., Domingo, D. A case of endocarditis due to *Granulicatella adiacens*. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 576-577.
- Schwede, I., Handrick, W., Henrichs, M., LinB, G., & Berthold, F. Endokarditis durch *Granulicatella adiacens*. *Med Klin* 2007; 102: 56-58.
- Cargill, J., Scott, K., Gsacoyne-Binzi, D., & Sandoe, J. *Granulicatella* infection: diagnosis and management. *J Med Microbiol* 2012; 61: 755-761.
- Christensen, J. & Facklam, R. *Granulicatella* and *Abiotrophia* species from human clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3520-3523.
- Leopardo, H. *Abiotrophia* y *Granulicatella*. *Rev Argent Microbiol* 2006; 38: 164-182.
- Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M., Bongiorno, M., Casalta, J., Del Zotti, F. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075-3128.
- Reyes, C., & Barthel, E. *Granulicatella* spp. *Rev Chil Infect* 2015; 32: 359-360.
- Leal, E., Focaccia, R., Menosi, D., Calderaro, D., Sarli, V., Rossi, F. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis* 2015; 31: 56-58.
- Garibyan, V., & Shaw, D. Bivalvular endocarditis due to *Granulicatella adiacens*. *Am J Case Rep* 2013; 14: 435-438.
- Habib, G., Hoen, B., Tornos, P., Thuny, F., Prendergast, B., Vilacosta, I. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-2413.
- Baddour L., Wilson W., Bayer A., Fowler Jr V., Bolger A., Levison M. 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: 394-434.