

Trabajo completo

Bacteriemia por *Campylobacter fetus*: a propósito de dos casos

RECIBIDO: 13/04/2017

REVISION: 04/07/2017

ACEPTADO: 22/08/2017

Bernasconi, C.¹ • Mollerach, A.² • Gutierrez, C.^{1,3} • Nagel, A.² •
Nardin, M.E.² • Argarañá, M.F.^{1,3}

¹ Hospital "J.B. Iturraspe", Blvd. Pellegrini 3551, 3000 Santa Fe, Argentina. Te: 0342 457-5757.

² Hospital "J.M Cullen", Av. Freyre 2150, 3000 Santa Fe, Argentina. Te: 0342 457-3340.

³ Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, UNL, Ciudad Universitaria - Paraje El Pozo - Ruta Nac. 168 Km 472.4. 3000 Santa Fe, Argentina. Te: 0342 457-5215.

Autor responsable de la correspondencia: Bernasconi, Carla carbeaber@hotmail.com

RESUMEN: Las bacterias del género *Campylobacter* son bacilos Gram-negativos, helicoidales y finos. Son de crecimiento lento. Las especies comúnmente encontradas como patógenos humanos son: *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter fetus* subespecie *fetus*. *C. jejuni*, se asocia a brotes de enfermedades transmitidas por agua y/o alimentos en pacientes en general sanos. En cambio, *C. fetus* se caracteriza por manifestaciones sistémicas, en especial en huéspedes inmunocomprometidos.

Se presentan dos casos de bacteriemia por *Campylobacter fetus* en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad renal, en tratamiento prolongado con

prednisona. Ambos pacientes concurren a establecimientos de salud por malestar general. Se toman muestras de hemocultivos, en las cuales desarrollan a las 72 horas colonias puntiformes grises, que a la coloración de Gram resultan bacilos negativos finos en forma de coma y alas de gaviota. Ambos aislamientos se derivaron para su identificación por el método de espectrometría de masas (MALDI-TOF); y fueron caracterizados como *Campylobacter fetus*. Luego del tratamiento instaurado, la evolución fue favorable en ambos pacientes. Finalmente, se debería considerar a *C. fetus* como un patógeno a tener en cuenta en los síndromes febriles de pacientes

inmunocomprometidos, aunque éstos no presenten manifestaciones digestivas.

PALABRAS CLAVES: *Campylobacter fetus*, Inmunodepresión, Bacteriemia.

SUMMARY: *Campylobacter fetus* bacteremia: with regard to two cases. Bacteria of the genus *Campylobacter* are gram-negative, helical and fine bacilli. They are slow growing. The species commonly found as human pathogens are: *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter fetus* subspecies *fetus*. *C. jejuni*, is associated with outbreaks of waterborne and / or foodborne diseases generally, in healthy patients. In contrast, *C. fetus* is characterized by systemic manifestations, especially in immunocompromised hosts. Two cases of *Campylobacter fetus* bacteremia are presented in patients with

previous diagnosis of renal disease, on prolonged treatment with prednisone. Both patients attend to a health establishments because of malaise. Samples blood cultures were taken in which gray point colonies were developed in 72 hours. Those colonies were negative Gram bacilli like the shape of a coma and seagull wings. Both isolates were derived for identification by the mass spectrometry method (MALDI-TOF); and were characterized as *Campylobacter fetus*. After treatment, evolution was favorable in both patients. Finally, we should consider *C. fetus* as a pathogen to be taken into account in the febrile syndromes of immunocompromised patients, although these do not present digestive manifestations.

KEYWORDS: *Campylobacter fetus*, Immunodepression, Bacteremia.

Las bacterias del género *Campylobacter* son bacilos Gram-negativos, helicoidales y finos. Móviles por poseer flagelos uni o bipolares. Son de crecimiento lento y la mayoría son microaerófilas estrictas y capnofílicas. No fermentan u oxidan ningún carbohidrato, ya que carecen de la enzima fosfofructoquinasa para la fermentación de azúcares. En la obtención de energía utilizan intermediarios del ciclo de los ácidos tricarbónicos (Ciclo de Krebs), pero sobre todo, aminoácidos como serina, aspartato, glutamato y prolina. (1 - 5)

Habitualmente se encuentran como comensales en el tracto gastrointestinal de animales salvajes y domésticos. El ganado bovino, ovino y porcino, todas las aves de corral, así como también perros y gatos

constituyen sus principales reservorios. Estos microorganismos viven en la capa mucosa superficial del epitelio intestinal y/o tracto urogenital de sus huéspedes. (1 - 7)

El género *Campylobacter* es conocido por su asociación con brotes de gastroenteritis aguda en países subdesarrollados, en relación a agua y alimentos contaminados. (1 - 3)

Para disminuir la incidencia de infecciones por *Campylobacter* se recomienda especial cuidado en la cocción adecuada de los alimentos a base de carne de ave, consumo de leche pasteurizada y evitar la contaminación cruzada en la preparación de alimentos. (1, 6)

Las especies comúnmente encontradas como patógenos humanos son: *Campylo-*

bacter jejuni y *Campylobacter fetus* subespecie *fetus*. *C. jejuni*, se asocia a brotes de enfermedades transmitidas por agua y/o alimentos en pacientes en general sanos. En cambio, *C. fetus* se asocia menos frecuentemente con infección intestinal y rara vez se manifiesta en brotes. Se caracteriza por manifestaciones sistémicas, en especial en huéspedes inmunocomprometidos, tales como receptores de trasplantes, infectados con VIH, oncológicos o pacientes que reciben terapia inmunosupresora, terapia corticoesteroideal entre otras; actuando como agente oportunista. El riesgo de infecciones asociadas a corticosteroides depende de la condición de base, de la dosis diaria utilizada y/o de la dosis acumulada, apareciendo un mayor riesgo con dosis mayores a 10 mg al día de prednisona o una dosis acumulada mayor a 700 mg. (7 - 12)

Se debe destacar que *C. fetus* tiene la capacidad de crecer en un rango de temperatura entre 25 °C y 37 °C, siendo variable su crecimiento a 42 °C. En cambio, *C. jejuni* desarrolla en el rango de 32 °C a 42 °C. (1 - 3)

Por otra parte, en las infecciones por *C. jejuni* la evolución clínica es, en general, favorable y en su mayoría autolimitadas, lo que difiere de las infecciones por *C. fetus*, las que siempre requieren tratamiento antimicrobiano y, debido a la condición basal de los hospederos, pueden ocasionar la muerte. *C. fetus* alcanza el tracto intestinal después de la ingesta de comida o agua contaminada. Algunas personas infectadas pueden desarrollar diarrea aguda, otras no. Luego, llega a la circulación portal, protegido por una proteína de superficie que actúa como cápsula haciéndolo resistente al suero. En huéspedes normales, el pasaje a través del hígado detiene el avance bacteriano. Pero no ocurre lo mismo en paciente inmunocompro-

metidos, donde puede producirse bacteriemia persistente, sepsis y/o diseminación en órganos secundarios. (7, 9 - 12)

C. fetus es sensible *in vitro* a ampicilina, gentamicina, cefalosporinas de tercera generación y carbapenemes. La mayoría presenta sensibilidad intermedia o resistencia a eritromicina, tetraciclina y quinolonas. La resistencia a estas últimas se ha incrementado notoriamente debido al uso de medicamentos en la crianza de ganado. La duración del tratamiento y la vía de administración han sido variables en la literatura publicada, aunque es común observar tratamientos parenterales iniciales con traspaso a terapia oral luego de la estabilización, y una duración aproximada de 3 a 4 semanas para evitar el riesgo de infección recurrente. (13 - 16)

El objetivo de este trabajo es presentar dos casos de bacteriemia por *C. fetus* documentados en dos instituciones de salud de la Ciudad de Santa Fe.

El primero de ellos se presentó en una paciente de sexo femenino de 20 años de edad, con diagnóstico previo de síndrome nefrótico secundario a glomerulopatía de cambios mínimos, en tratamiento prolongado con prednisona; 60mg/día desde hace 4 meses (Paciente 1). Esta paciente es ingresada al servicio de Clínica Médica por un cuadro febril de 3 días de evolución, diarrea acuosa, dolor abdominal y un episodio de vómito autolimitado. Se tomaron dos muestras de sangre para cultivo que fueron incubados en el equipo automatizado BacT/ALERT 3D.

El segundo paciente, de sexo masculino, de 56 años con diagnóstico de enfermedad renal crónica secundaria a glomerulonefritis focal y segmentaria, también en tratamiento con prednisona de 80 mg/día desde hace 2

meses (Paciente 2). Concorre al nosocomio por presentar un cuadro de una semana de evolución caracterizado por dolor muscular generalizado que evoluciona a astenia, mialgias, cuadros febriles, hiporexia y bradipsiquia. Se tomaron muestras de hemocultivo seriado (2 frascos) que fueron incubados en el equipo automatizado BACTEC 9120.

En ambos pacientes, las muestras resultaron positivas a las 72 horas de incubación en los diferentes equipos automatizados. Al examen directo por coloración de Gram se observaron bacilos Gram negativos finos en forma de coma y alas de gaviota.

Las muestras de sangre se subcultivaron en agar chocolate, incubándose a 37°C en atmósfera con 5% de CO₂. Desarrollaron colonias puntiformes grises, planas e irregulares; catalasa y oxidasa positiva. Ambos aislamientos, que no pudieron ser identificados por los métodos automatizados Vitek 2C (Biomeriéux) y Phoenix 100 (BD), se derivaron para su identificación por el método de espectrometría de masas (MALDI-TOF) al Instituto ANLIS "Dr. Carlos Malbran". Ambos fueron caracterizados como *Campylobacter fetus*.

La paciente 1 recibió tratamiento con metronidazol ya que se observaron quistes y trofozoítos hematófagos de *Entamoeba histolytica* en una muestra de materia fecal. Presentó buena evolución y recibió el alta médica antes de la identificación final del aislamiento de hemocultivo.

Al paciente 2 se le instauró tratamiento con piperacilina-tazobactam por presentar un cultivo de lavado broncoalveolar (BAL) positivo a *Pseudomonas aeruginosa*. El mismo continuó con esta terapia por 15 días, mostrando una evolución favorable y recibiendo el alta médica.

En ninguno de los pacientes la bacteriemia por *Campylobacter fetus* fue tratada con antimicrobianos específicos debido a la demora en la identificación correcta del microorganismo. No obstante, ambos evolucionaron favorablemente, no aislándose el microorganismo en hemocultivos de control.

En ambos pacientes se destaca el tratamiento prolongado con corticoides, debido a las patologías renales de base, que está descrito en la bibliografía como un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por *C. fetus*. En estos casos, se desconoce la historia previa de ingestión de agua y/o alimentos contaminados.

El desarrollo de *C. fetus* en un medio de cultivo nutritivo convencional, aun cuando no se utilizaron medios específicos ni atmósfera de incubación estricta, coincide con lo reportado por Epifane G y col, en un caso de bacteriemia por *C. fetus* en paciente inmunocomprometido en la ciudad de Córdoba (8)

Finalmente, la importancia de esta presentación se basa en que el aislamiento cada vez más frecuente de estos patógenos de difícil identificación, se presenta como un desafío a medida que aumenta la población con mayor riesgo de adquirir este tipo de infecciones. Lo que conlleva a que éste microorganismo pueda ser considerado como uno de los patógenos humanos emergentes.

Agradecimientos

A la Dra. M. Prieto y a los integrantes del Servicio de Bacteriología Especial INEI-ANLIS "Dr Carlos G. Malbrán" de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires por su desinteresada colaboración en la confirmación de las identificaciones.

Nota

Este trabajo ha sido parcialmente presentado en el Congreso Argentino de Microbiología ALAM-CAM 2016, desarrollado en septiembre de 2016 en la Ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina.

Referencias bibliográficas

1. Koneman, E. W.; Allen, S. D.; Janda, W. M.; Schreckenber, P. C.; Winn, W. C., 1992. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. J. B. Lippincott & Company (Philadelphia), **IV**, 243-277.
2. Murray, P. R; Baron, E. J.; Jorgensen, J.H; Pfaller, M. A; Tenover, R. H., 2003. Manual of Clinical Microbiology. ASM Press (Washington D.C.), **I**, 902-914.
3. Blaser, M. J.; Newell, D.G.; Thompson, S.A; Zechner, E.L., 2008. Pathogenesis of *Campylobacter fetus*. En: Nachmakin S, Blaser (Ed). *Campylobacter* ASM Press (Washington, DC.), **III**, 401-428.
4. Pérez, Boto. D., 2014. Estudio de las poblaciones de *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* aisladas en etapas iniciales de la producción de pollo de engorde en España: relaciones con cepas de origen clínico. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
5. Fica, A.; Illanes, V.; Sakurada, A.; Vidal, M.; Valenzuela, M.E., 2006. Bacteriemia por *Campylobacter fetus* subsp *fetus* en un paciente inmunosuprimido. Rev. Chil. Infect. **23**, 4: 336-339.
6. Hartnett, E.; Fazil, A.; Paoli, G.; Nauta, M.; Christensen, B. B.; Rosenquist, H.; Anderson S., 2009. Risk assessment of *Campylobacter* spp. in broiler chickens. Disponible en: http://www.fao.org/fileadmn/templates/agns/pdf/jemra/MRA_11.pdf
7. Wagenaar, J.; PvanBergen, M.; Blaser, M.; Tauxe, R.; Newell, D.; M.van Putten, J., 2014. *Campylobacter fetus* Infections in Humans: Exposure and Disease. Clin. Infect. Dis. **58**, 11: 1579-1586.
8. Epifane, G.; Barbon, S.; Sadino, G.; Bouchet, D.; Suárez, M. E.; Mangiaterra, S., 2007. Bacteriemia por *Campylobacter fetus* aislado mediante métodos convencionales de una paciente inmunocomprometida. Rev. Argent. Microbiol., **39**,1: 34-37.
9. Allos, BM., 2001. *Campylobacter jejuni* Infections: update on emerging issues and trends. Clin. Infect. Dis. **32**, 8: 1201-1206.
10. Remacha, M. A.; Esteban, A.; González-Castañeda, C.; Fernández-Natal, I.; Echeita, A., 2003. Bacteriemia por *Campylobacter fetus* en paciente inmunocompetente. An. Med. Int. **20**, 8: 55-56.
11. Chuman, Y.; Takata, T.; Sameshima, H.; Takeuchi, S.; Takatsuka, Y.; Makino, T., 2003. *Campylobacter fetus* bacteremia in a patient with adult cell leukemia. Clin. Infect. Dis., **36**, 11: 1497-1498.
12. Membrillo de Novales, F.J.; Priego de Montiano, P.; Lucena Calvet, P.; Perea Perea, C., 2011. Trombosis venosa profunda asociada a bacteriemia por *Campylobacter fetus*. Sanid. Mil., **67**, 3: 304-305.
13. Fernández, H., 2011. *Campylobacter* and Campylobacteriosis: a view from South America. Rev. Peru Med. Exp. Salud Pública, **28**, 1: 121-127.
14. Herve, J.; Aissa, N.; Legrand, P.; Sorkine, M.; Calmette, M. J.; Santin, A.; Renaud, B., 2004. *Campylobacter fetus* meningitis in a diabetic adult cured by imipenem. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., **23**, 9: 722-724.
15. Fujihara, N.; Takakura, S.; Saito, T.; Inuma, Y.; Ichiyama, S., 2006. A case of perinatal sepsis by *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* infection successfully treated with carbapenem—case report and literature review. J. Infect., **53**, 5: 199-202.
16. Tremblay, C.; Gaudreau, C.; Lorange M., 2003. Epidemiology and antimicrobial susceptibilities of 111 *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* strains isolated in Québec, Canada, from 1983 to 2000. J. Clin. Microbiol. **41**, 1: 463-466.