

UN CASO DE MELIOIDOSIS EN LA ARGENTINA

MARISA ALMUZARA¹, CLAUDIA BARBERIS¹, MARTIN BRAVO², ANDREA PISAREVSKY³,
ENRIQUE PETRUCCI³, ANGELA FAMIGLIETTI¹, MARIA LASALA², CARLOS VAY¹

¹Laboratorio de Bacteriología, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, ²División Infectología, ³VI Cátedra de Clínica Médica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires

Resumen Se describe el caso de un varón de 17 años oriundo de República Dominicana, con antecedente de linfoma de Hodgkin, que presenta tumoraciones blandas con supuración espontánea. En sus cultivos desarrolló *Burkholderia pseudomallei*, agente etiológico de la melioidosis. El paciente recibió tratamiento antibiótico con imipenem y luego con amoxicilina-ácido clavulánico con muy buena evolución clínica del proceso infeccioso. En razón de la baja incidencia de *Burkholderia pseudomallei* en nuestro continente el diagnóstico de melioidosis pudo haber sido subestimado. Su diagnóstico definitivo depende del aislamiento e identificación del agente causal en la muestra clínica.

Palabras clave: melioidosis, *Burkholderia pseudomallei*, linfoma

Abstract *A case of melioidosis in Argentina.* We describe a case of 17-year-old man native of Dominican Republic, with Hodgkin's lymphoma, who presented soft spontaneous draining nodules. In the clinical samples grew *Burkholderia pseudomallei*; the etiological agent of melioidosis. He received antimicrobial treatment with imipenem and amoxicillin/clavulanic with very good clinical evolution of the infectious process. Melioidosis diagnosis could be underestimated due to the low incidence of *Burkholderia pseudomallei* in our continent. The definitive diagnosis depends of the isolation and identification in the clinical sample.

Key words: melioidosis, *Burkholderia pseudomallei*, lymphoma

La melioidosis es una enfermedad tropical causada por *Burkholderia pseudomallei*. Endémica en el Sudeste Asiático y norte de Australia¹⁻³, los cambios epidemiológicos en América del Sur la señalan como una enfermedad emergente en este continente, pero desconocida en nuestro país^{4,5}.

Caso clínico

Varón de 17 años, oriundo de República Dominicana, con antecedente de Linfoma de Hodgkin (LH) variedad depleción linfocitaria estadio IV-B, diagnosticado en el 2002. En su país de origen recibió varios esquemas de quimioterapia y presentó recaídas en los años 2002 y 2006 por lo cual fue tratado con quimio y radioterapia (esquema OPPA/COPP) en noviembre de 2008.

En agosto de 2008 comenzó con tumoraciones blandas distribuidas irregularmente con supuración espontánea y posterior cicatrización, en cuello, miembros superiores e inferiores y región frontal derecha, asociadas a poliadenopati-

tías y registros febriles intermitentes. En febrero de 2009 fue derivado a nuestro Hospital desde República Dominicana por progresión de la enfermedad para estadificación y evaluación del tratamiento más apropiado del linfoma. A su ingreso presentó temperatura axilar 37.2 °C, frecuencia respiratoria 14 ciclos/minuto, frecuencia cardíaca 98 latidos/minuto y presión arterial 115/70 mm Hg. Los exámenes de laboratorio mostraron: hematocrito 25%, hemoglobina 9 g/dl, recuento de leucocitos en sangre periférica: 11 700/mm³ (80% PMN neutrófilos), recuento de plaquetas 524 /mm³, uremia 14 mg/dl, creatinina plasmática 0.4 mg/dl, glucemia 96 mg/dl y velocidad de sedimentación globular 103 mm en la primera hora.

Se realizó biopsia de la lesión expansiva craneal, médula ósea y de ganglio cervical izquierdo en la que se diagnosticó LH variedad celularidad mixta.

Se tomaron muestras para cultivo de los abscesos de muslo izquierdo y glúteo, lesión expansiva de cráneo y ganglio linfático submandibular; una muestra de orina y dos de sangre. Los especímenes correspondientes a los abscesos, ganglio y lesión de cráneo fueron cultivados de acuerdo a los métodos convencionales para la búsqueda de micobacterias, parásitos, bacterias y hongos. Los exámenes microscópicos directos no mostraron presencia de bacterias, hongos, parásitos, ni bacilos ácido-alcohol resistentes. Los cultivos de micobacterias y hongos no presentaron crecimiento a los 60 y 30 días de incubación respectivamente. Los hemocultivos (*Bact-alert*, *BioMérieux*, Francia) y el urocultivo no evidenciaron desarrollo bacteriano. Las placas de agar sangre de las muestras de abscesos, a las 48 horas de incubación desarrollaron colonias pequeñas, secas, que se tornaron rugosas con botón central y

Recibido: 29-III-2010

Aceptado: 29-VI-2010

Dirección Postal: Dra. Claudia Barberis, Hospital de Clínicas, Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina

Fax: (5411) 5950-8694

e-mail: claudiabarberis@fibertel.com.ar

radiaciones hacia la periferia. Su coloración de Gram mostró bacilos gram-negativos cortos con tinción bipolar (Fig. 1).

La identificación por pruebas bioquímicas convencionales y API 20NE (non *Enterobacteriaceae*) correspondió a *Burkholderia pseudomallei* (98.3%) (biocódigo1556575). Las características fenotípicas más relevantes para la identificación fueron: oxidasa, movilidad, dentrificación y arginina dehidrolasa positivas, lisina decarboxilasa negativa, gelatinasa positiva, oxidación de lactosa y resistencia a colistina. Los resultados de la identificación fenotípica fueron confirmados por secuenciación del 16S r RNA. La secuencia fue comparada con las secuencias depositadas en la base de datos de GenBank usando el software Blast V 2.0 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>). El análisis de la secuencia reveló un 99% de identidad (accesion number CP 000573.1).

La prueba de sensibilidad a los antibacterianos fue efectuada por el método de dilución en caldo de acuerdo a las recomendaciones del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI)⁶. Los resultados de la CIM expresados en µg/ml fueron: amoxicilina-ácido clavulánico 2, ceftazidima 1, imipenem 0.5, trimetoprima-sulfametoxazol 4. De acuerdo a los puntos de corte establecidos por CLSI los antibacterianos activos fueron: amoxicilina-ácido clavulánico, ceftazidima e imipenem mientras que presentó resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol.

Se inició tratamiento con imipenem por 18 días y luego se indicó amoxicilina/ácido clavulánico por vía oral por 15 semanas, con muy buena evolución clínica de la infección.

Discusión

La emergencia de melioidosis en América del Sur ha sido descrita en forma esporádica en algunos países. El primer caso ocurrió en Ecuador en 1964 y correspondió a una infección primaria en el pie de un hombre joven, aparentemente adquirida por contacto con el medio ambiente⁷.

En Brasil ocurrió un brote en la provincia de Ceará, al noreste de este país en 2003⁴. Más tarde otros casos de melioidosis fueron comunicados en la misma región. El estudio del medio ambiente en relación al agente causal demostró que se trataba de un área geográfica propicia para la multiplicación de esta especie de *Burkholderia*, tal como fuera comentado en la primera comunicación de melioidosis en Sudamérica⁸.

Un paciente portador de HIV, proveniente de Guyana, presentó manifestaciones crónicas de melioidosis luego de varios años de residencia en Canadá, lugar donde se realizó el diagnóstico⁹. Las formas crónicas con períodos de incubación de más de 20 años se han presentado en otros casos en pacientes que viajaban a zonas endémicas. Se comunicaron casos esporádicos en Sudamérica, en Colombia y Venezuela, pero hasta la fecha no se había informado ninguno en la Argentina¹⁰.

Burkholderia pseudomallei se ha convertido en el agente etiológico más frecuente de la neumonía aguda de la comunidad en regiones endémicas como el norte de Australia, pudiendo presentarse como neumonía grave con sepsis y muerte. Asimismo, la neumonía con o sin bacteriemia, es la presentación clínica más común de la enfermedad y representa más de la mitad de los casos en todas las comunicaciones^{2, 10}.

Las infecciones de piel y tejidos blandos corresponden al 10-20% de los casos publicados. Las manifestaciones primarias, descritas como menos graves que otras formas de melioidosis, se presentan como úlceras o abscesos y están circunscriptas a los tegumentos. Otras manifestaciones en piel pueden deberse a la diseminación hematogena de un foco primario^{1, 2, 10}.

En nuestro caso clínico el paciente presentó un primer absceso en brazo y luego abscesos en glúteo y miembros inferiores que supuraban espontáneamente, aunque sin manifestaciones de celulitis y/o fascitis. Se interpretó como una forma crónica de melioidosis debido a que la duración de los síntomas luego de la presentación inicial fue de 6 meses de evolución¹. Las formas crónicas, que en ocasiones se presentan con múltiples nódulos o abscesos en diferentes localizaciones, son generalmente consecuencia de una inoculación a través de pequeñas heridas en la piel en pacientes que habitan en áreas rurales en un ambiente donde el desarrollo y la supervivencia de *B. pseudomallei* es propicio^{1, 10}. El paciente, oriundo de un área rural en R. Dominicana, no recordaba haber sufrido alguna injuria, pero es probable que ésta haya sido la vía de ingreso del microorganismo.

El diagnóstico es difícil en áreas donde no se registran evidencias de la enfermedad puesto que los profesionales de la salud no relacionan los síntomas y signos con el agente causal. No existen hallazgos clínicos característicos en la melioidosis y puede ser confundida con otras entidades infecciosas como tuberculosis o micosis, etiologías más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos¹¹.

En consecuencia, el aislamiento y la identificación de *B. pseudomallei* es esencial para establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

El diagnóstico microbiológico es dificultoso debido a que *B. pseudomallei* presenta un morfotipo cultural y bioquímico similar a otros bacilos no fermentadores infrecuentes, pero más conocidos en nuestro medio. *Pseudomonas stutzeri* es un bacilo gram-negativo no fermentador que desarrolla con características culturales muy parecidas a las de *B. pseudomallei*, particularmente porque forma colonias arrugadas y secas¹². La hidrólisis de la gelatina, la oxidación de la lactosa y la resistencia a la colistina fueron las características fenotípicas que permitieron el diagnóstico diferencial con *Pseudomonas stutzeri*.

Si bien una de las alternativas terapéuticas más efectivas para el tratamiento de la melioidosis en la fase intensiva es la ceftazidima¹³, el tratamiento inicial en este caso fue imipenem, cuya actividad antibacteriana ha sido demostrada incluso en cepas que presentaron sensibilidad disminuida a ceftazidima y amoxicilina - ácido clavulánico^{10, 14}. El uso posterior de antibióticos por vía oral como terapia de mantenimiento fue con amoxicilina - ácido clavulánico debido a que el microorganismo fue

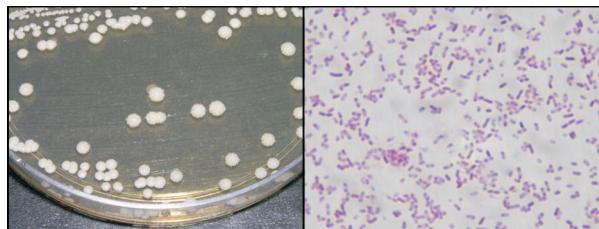


Fig. 1.— Izquierda: Colonias de *Burkholderia pseudomallei* en agar nutritivo; Derecha: Coloración de Gram. Nótese la coloración bipolar.

resistente a trimetoprima-sulfametoxazol (TMS). La resistencia de bajo nivel a dicho antibiótico ha sido observada con poca frecuencia en países endémicos como Australia (0-2.5%) y algo mayor en Tailandia (13%), debido a que generalmente es utilizado como antibiótico de primera línea en la terapia de erradicación de la melioidosis. La prueba de sensibilidad antibiótica para TMS debe ser realizada por el método de referencia, pues el método de difusión, más comúnmente utilizado en el laboratorio clínico, sobreestima la resistencia¹⁵.

Burkholderia pseudomallei tampoco ha sido aislada en muestras ambientales en nuestro país; no obstante, pensamos que pueden existir áreas con las condiciones climáticas y ambientales para el desarrollo del microorganismo y que potencialmente podrían registrarse casos autóctonos en un futuro. Cabe destacar que el movimiento de personas desde o hacia un área endémica o epidémica, permite la diseminación del agente causal y es un dato epidemiológico de sumo valor para despertar la sospecha de la enfermedad en pacientes sintomáticos. El caso presentado constituye el primero documentado en la Argentina, pero no es autóctono, dado que el paciente, oriundo de un área donde ocurren casos esporádicos¹⁰, padecía la enfermedad en el momento en que ingresó a nuestro país.

La identificación de un bacilo gram-negativo no fermentador a nivel de especie permitió hacer el diagnóstico de esta enfermedad y evitó que el hallazgo del laboratorio pudiera ser interpretado como un contaminante. Es probable que la real incidencia de melioidosis en países no endémicos esté subestimada por este motivo, en conjunción con la ausencia de signos y síntomas clínicos específicos de esta enfermedad.

Agradecimientos: Este trabajo fue realizado en parte con el apoyo del Proyecto UBACyT B080 (CV).

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés respecto de esta publicación.

Bibliografía

1. Currie BJ, Fisher DA, Howard DM et al. Endemic melioidosis in tropical northern Australia: a 10-year prospective study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 981-6.
2. Gibney KB, Cheng AC, Currie BJ. Cutaneous melioidosis in the tropic top end of Australia: a prospective study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2008;47: 603-9.
3. Chaowagul, WNJ, White DA, Dance Y, et al. Melioidosis: a major cause of community-acquired septicemia in northeastern Thailand. *J Infect Dis* 1989; 159: 890-9.
4. Miralles IS, Maciel Mdo C, Angelo MR, et al. *Burkholderia pseudomallei*: a case report of a human infection in Ceará, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004; 46: 51-4.
5. Rolim DB, Vilar DC, Sousa AQ, et al. Melioidosis, north-eastern Brazil. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1458-60.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standard for Antimicrobial susceptibility testing for potential bacterial agents of bioterrorism. M100-S19. Wayne, USA: NCCLS, 2009.
7. Biegeleisen Jr JZ, Mosquera RM, Cherry WB. A case of human melioidosis: clinical, epidemiological and laboratory findings. *J Trop Med Hyg* 1964; 13: 89-99.
8. Inglis TJ, Rolim DB, Sousa AQ. Melioidosis in the Americas. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 947-54.
9. Katz K, Walmsley S, McLeod A, et al. Where are you from? *N Engl J Med* 2002; 346: 764-7.
10. Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Microb Rev* 2005;18: 383-416.
11. Tarlow M, Lloyd J. Melioidosis and chronic granulomatous disease. *Proc R Soc Med* 1971; 64:19-20.
12. LiPuma J, Currie B, Lum G, Vandamme P. *Burkholderia, Stenotrophomonas, Ralstonia, Cupriavidus, Pandoraea, Brevundimonas, Comamonas, Delftia, and Acidovorax*. In: Murray P, Baron E, Jorgensen J, Landry M, and Pfaller M. (eds.) Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC: ASM Press 2007; p 749-69.
13. White NJ, Dance DA, Chaowagul W, et al: Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. *Lancet* 1989; ii: 697-701.
14. Simpson AHJ, Suputtamongkol Y, Smith MD. Comparison of imipenem and ceftazidime as therapy for severe melioidosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 381-7.
15. Wuthiekanun V, Cheng A, Chierdakul W. Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in clinical isolates of *Burkholderia pseudomallei*. *J Clin Microbiol* 2005; 55: 1029-31.