

MENINGITIS Y MIELITIS POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* HIPERVIRULENTA

MARÍA VANESA DURÁN¹, MARÍA FERNANDA LANDABURU¹, MARIANA SCARABINO², MARÍA JOSÉ LÓPEZ FURST¹

¹Unidad de Infectología, ²Clínica Médica, Sanatorio Dr. Julio Méndez, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: María Vanesa Durán, Sanatorio Julio Méndez, Avellaneda 551, 1405 Buenos Aires, Argentina

E-mail: dravanesaduran@gmail.com

Recibido: 11-I-2024

Aceptado: 6-V-2024

Resumen

El síndrome de absceso hepático invasivo causado por cepas hipermucoviscosas de *Klebsiella pneumoniae* es una enfermedad poco frecuente. Esta serovariedad de *Klebsiella* se caracteriza por ser agresiva e invasiva pese a su perfil de sensibilidad. Se presenta el caso de un varón de 62 años con antecedentes de diabetes mellitus, que ingresó a nuestro centro con síndrome meníngeo. A las 24 horas del ingreso se aislaron en hemocultivos y en líquido cefalorraquídeo (LCR) bacilos Gram negativos que luego fueron tipificados como *Klebsiella pneumoniae*. Se identificó la presencia de un absceso hepático mediante tomografía computarizada. Pese al tratamiento antibiótico instaurado de manera temprana, el paciente evolucionó con dolor dorsal que le impedía movilizarse y hemiparesia derecha. En la resonancia magnética nuclear de columna se identificó aumento de la señal de la región central de la médula espinal compatible con mielitis por lo cual recibió tratamiento con metilprednisolona 1g/día por 5 días consecutivos. El paciente evolucionó de manera favorable. Las infecciones por *K. pneumoniae* hipermucoviscosas son agresivas e invasoras y más frecuentes en varones con antecedentes de diabetes mellitus, como en este caso. Su control requiere de un tratamiento antibiótico temprano y búsqueda de focos a distancia.

Palabras clave: mielitis, absceso hepático, *Klebsiella pneumoniae*

Abstract

Meningitis and myelitis by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*

Invasive liver abscess syndrome caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* is a rare disease. This type

of *K. pneumoniae* is aggressive and invasive, despite its sensitivity profile. We report the case of a 62-year-old man with diabetes mellitus, who was admitted to our hospital with meningeal syndrome. Within 24 hours of admission, Gram negative bacilli were isolated blood and cerebrospinal fluid cultures, which were later identified as *K. pneumoniae*. Liver abscess was detected by computed tomography. Despite early antibiotic treatment, the patient developed back pain that prevented him from moving and right hemiparesis. Increased signal from the central region of the spinal medulla compatible with myelitis was identified by magnetic resonance, for which he received methylprednisolone 1 g/day for 5 days. The patient evolved favorably.

Infections caused by hyperviscous *K. pneumoniae* are aggressive and invasive, and more common in men with a history of diabetes mellitus, as in this case. These infections require early antibiotic treatment and the search of metastatic infections.

Key words: myelitis, liver abscess, *Klebsiella pneumoniae*

El síndrome de absceso hepático invasivo es causado por variedades hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae*. Se describió inicialmente en Taiwán en 1986, y desde ese momento se reportaron casos, principalmente en Asia, y luego en Europa y América. Esta variedad hipervirulenta de *K. pneumoniae* presenta características únicas, incluyendo la capacidad de causar abscesos en el hígado y fuera de él, en personas previamente sanas. Se presenta con complicaciones a distancia como endoftalmítis, meningitis y absceso esplénico^{1,2}. La diabetes mellitus es uno de los

factores de riesgo más importantes para esta enfermedad, incluso algunos estudios reportan que los abscesos hepáticos producidos por *K. pneumoniae* en pacientes con valores de hemoglobina glicosilada mayores a 9% se asocian a mayor riesgo de enfermedad invasora³. La letalidad es del 5 al 10% y la morbilidad es elevada, asociándose a hospitalización prolongada y secuelas permanentes como la enucleación del globo ocular en pacientes con endoftalmitis⁴.

Caso clínico

Varón de 62 años con antecedentes de diabetes mellitus con mal control metabólico e hipertensión arterial. Aproximadamente 15 días antes de la consulta presentó episodios febriles aislados que luego pasaron a ser diarios y, 24 horas antes de su consulta, se agregó dolor dorsal, rigidez de nuca y alteración del estado de conciencia. Al ingreso se encontraba febril, confuso y desorientado en tiempo y espacio. En el examen físico presentaba rigidez de nuca con signos de Kernig y Brudzinski positivos. En los exámenes de laboratorio se encontró glucemia de 584 mg/dL, hematocrito 36.8%, recuento de leucocitos 19 600 ml/uL, recuento de plaquetas 74 000/μL, creatininemia 1.94 ml/dL, bilirrubina total 0.9 mg/dL y transaminasas dentro de parámetros normales. Se realizó una tomografía axial de cerebro, que no mostró abscesos ni otras lesiones. La tomografía abdominal evidenció una colección en los segmentos V y VIII del hígado (Fig. 1). Se procedió a realizar una punción lumbar, de la cual se obtuvo LCR purulento. No fue posible realizar recuento celular de la muestra, pero la tinción de Gram mostró abundantes leucocitos y bacilos Gram negativos. El líquido presentaba proteinorraquia de 3480 mg/dL y glucorraquia de 34 mg/dL para una glucemia plasmática de 584 mg/dL. Se solicitó test por inmunocromatografía para HIV el cual fue negativo.

El paciente inició tratamiento antimicrobiano con ceftriaxona y ampicilina. Luego de 72 horas, ante los hallazgos, continuó tratamiento con ceftriaxona 2g cada 12 horas. Además, recibió 3 días de dexametasona.

Tanto en los cultivos de sangre, orina como en el líquido cefalorraquídeo se identificó *K. pneumoniae* (por pruebas bioquímicas) sensible a ampicilina-sulbactam, ceftriaxona, amikacina, gentamicina y ciprofloxacina, solo con resistencia a ampicilina (resistencia intrínseca).

El antibiograma fue realizado por difusión (método Kirby Bauer) en agar Mueller Hinton utilizando los puntos de corte de *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) 2023 para la interpretación de la categoría de los antibióticos informados. También se confirmó la identi-

Figura 1 | Tomografía de abdomen con contraste endovenoso. Lesión hipodensa con burbujas aéreas en su interior en el segmento VI/VII mide 6.2 cm x 5.8 cm



ficación bioquímica y sensibilidad de la cepa por el sistema automatizado VITEK 2. Se realizó test de filancia o string test el cual fue positivo, y se derivó la cepa al Servicio de Antimicrobianos INEI Instituto ANLIS Malbrán para el estudio molecular, quienes informaron PCR positiva para detección del gen *rmpA*. Este gen codifica la proteína Rmpa responsable de la expresión del fenotipo hipermuviscoso.

Luego de 72 horas evolucionó con mejoría clínica y de los parámetros de laboratorio. Se encontraba afebril, lúcido y orientado en tiempo y espacio. Se procedió al drenaje de la colección hepática, evacuándose 200 ml de material purulento. Tanto la tinción Gram como el cultivo de este absceso fueron negativos, ya que se realizó cuando el paciente llevaba 5 días de tratamiento antibiótico.

Se realizó evaluación oftalmológica, descartándose endoftalmitis.

A los 7 días de tratamiento el paciente persistía con intenso dolor dorsal y rigidez de nuca, lo que le impedía la movilización y sedestación. En el examen neurológico se evidenció paresia braquio-crural derecha, sin trastornos en la sensibilidad.

Se realizó una nueva punción lumbar que presentaba hiperproteinorraquia, hipoglucorraquia y en el cultivo se aisló nuevamente *K. pneumoniae*, con igual perfil de sensibilidad antibiótica. Además, una nueva tomografía de abdomen mostró resolución de la colección hepática. Se hizo una nueva resonancia de encéfalo que descartó la presencia de colecciones, así como de lesiones isquémicas. La resonancia de columna mostró aumento de la señal en la región central de la médula espinal (desde D2 hasta D7) compatible con mielitis, asociado a realce meníngeo difuso a nivel dorsal y realce post-contraste del filum terminal, de raíces aisladas de la cola de caballo y del saco tecal (Fig. 2). En el electromiograma se evidenció compromiso radicular

a nivel metamérico L4 a S1 a derecha con escasa actividad denervatoria actual y probable degeneración, secundaria del nervio ciático poplíteo derecho homolateral.

Dada la evolución, los hallazgos en la resonancia y en el electromiograma y el diagnóstico presuntivo de paquimeningitis hipertrófica post infecciosa, se decidió iniciar tratamiento con metilprednisolona 1g por 5 días consecutivos.

Completó 28 días de tratamiento antibiótico con ceftriaxona y, luego del tratamiento con metilprednisolona, evolucionó favorablemente. Al momento del alta sanatorial la hemiparesia derecha se encontraba en mejoría con un déficit motor leve.

El paciente firmó el correspondiente consentimiento informado para la publicación del caso.

Discusión

En el caso reportado, el paciente se presentó con bacteriemia y meningitis por *K. pneumoniae*, una enfermedad poco frecuente⁵, más aún para un paciente sin antecedentes de procedimientos neuroquirúrgicos. Mediante los hallazgos en

la tomografía computarizada y en los cultivos bacteriológicos se realizó el diagnóstico de síndrome de absceso hepático invasivo por *K. pneumoniae* hipervirulenta.

La presentación clínica de este síndrome puede variar según la localización del foco metastásico. En general, los pacientes con meningitis se presentan con fiebre, rigidez de nuca y alteración del estado mental, aunque no es frecuente que se presenten los 3 signos juntos, como ocurrió en este caso. Mucho más infrecuente es la presentación con hemiplejía⁶.

Pese a haberse instaurado el tratamiento antibiótico de manera temprana, evolucionó de manera tórpida evidenciándose mielitis, por la cual recibió tratamiento con metilprednisolona.

A diferencia de *K. pneumoniae* clásica cuya adquisición es más frecuente en el ámbito hospitalario, la infección por hvKp ocurre habitualmente en la comunidad. Una revisión y metaanálisis publicada recientemente define como predictores de infección por hvKp el antecedente de diabetes mellitus y la presencia de absceso hepático⁷.

La identificación de hvKp se realiza mediante el estudio molecular. Puede realizarse la prueba de filancia o *string test* considerándose positiva cuando al tocar una colonia con un asa de cultivo se logra generar una "cuerda" viscosa que se extiende desde la superficie del agar por 5 mm, o más. Esta prueba no es confirmatoria de hvKp ya que tiene baja especificidad, sin embargo, una prueba negativa presenta un alto valor predictivo negativo⁸.

hvKp exhibe un fenotipo hiper mucoviscoso debido a la producción abundante de polisacáridos capsulares y pertenece con mayor frecuencia a serotipos K1 y K2. Se han descrito diferentes factores de virulencia codificados en plásmidos presentes en cepas de hvKp. Entre ellos el gen *magA* que codifica para la producción de exopolisacáridos mucoviscosos, y el gen *rmpA*. Este gen de localización plasmídica codifica la proteína *RmpA* responsable de la expresión del fenotipo hiper mucoviscoso. Su función es activar y regular la transcripción de genes cromosómicos responsables de la composición capsular. Esta extensa formación de cápsula le confiere protección frente al sistema inmune principalmente evitando la opsonización y fagocitosis por parte de neutrófilos y macrófagos del huésped.

Figura 2 | Resonancia magnética nuclear de columna con contraste. Aumento de señal de la región central de la médula espinal dorsal desde D2 hasta D7 compatible con mielitis



Otros factores relacionados también con hvKP son los genes kfu, relacionados a la producción de sideróforo aerobactina, y gen allS asociado al metabolismo de la alantoína. Estos factores de virulencia están fuertemente asociados a la formación de abscesos^{9,10,11}.

Si bien existen algunos trabajos de investigación básica que evalúan la capacidad de los antimicrobianos de suprimir la mucoviscosidad de hvKp, con resultados favorables para rifampicina¹², no hay una recomendación formal sobre cuál es la mejor opción para el tratamiento antibiótico de los pacientes con síndrome de absceso hepático invasivo por hvKp. En todos los casos reportados, se aprecia una heterogeneidad en los tratamientos instaurados. Por supuesto que el drenaje de los abscesos es recomendado,

como así también el inicio temprano del antimicrobiano^{13,14}.

El primer caso informado en Argentina fue en año 2011¹⁵, y desde ese momento los casos se encuentran en aumento⁴. También se observa un aumento de casos en toda América. El control de este tipo de infecciones requiere inicio temprano de tratamiento antibiótico, búsqueda de focos a distancia y drenaje de las colecciones.

Agradecimientos: Agradecemos al Servicio de Antimicrobianos del INEI Instituto ANLIS Dr. C. G. Malbrán, por el procesamiento de las cepas aisladas del paciente para la identificación molecular de los genes relacionados con la hipermucoviscosidad.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Cardenas-Alvarez J, Balayla G, Triana A, et al. Clinical spectrum and outcomes of cryptogenic *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in the Americas: a scoping review. *Pathogens* 2023; 12: 661.
2. Coutinho RL, Visconde MF, Descio FJ, et al. Community-acquired invasive liver abscess syndrome caused by a K1 serotype *Klebsiella pneumoniae* isolate in Brazil: a case report of hypervirulent ST23. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109: 970-1.
3. Liu J, Dai M, Sun Q, Fang W. A typical multisite invasive infection caused by hvKP: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e32592.
4. Lapidus MI, Altavista M, Gornatti M, Falcón A, Alonso Serena M, Bonella MB. Síndrome de absceso hepático invasor por *Klebsiella pneumoniae*, serie de casos. *Rev Chilena Infectol* 2020; 37: 566-9.
5. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-8.
6. Chang Y, Chen JH, Chen WL, Chung JY. *Klebsiella pneumoniae* invasive syndrome with liver abscess and purulent meningitis presenting as acute hemiplegia: a case report. *BMC Infect Dis* 2023; 23: 397.
7. Namikawa H, Oinuma KI, Yamada K, Kaneko Y, Kakeya H, Shuto T. Predictors of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infections: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect* 2023; 134: 153-60.
8. Russo TA, Olson R, Fang CT, et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2018; 56: e00776-18.
9. Moore R, O'Shea D, Geoghegan T, Mallon PW, Sheehan G. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: an emerging infection in Ireland and Europe. *Infection* 2013; 41: 681-6.
10. Zhu J, Wang T, Chen L, Du H. Virulence factors in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol* 2021; 12: 642484.
11. Yinec Varela Y, Labrador I, Araque Marquina M. Fenotipo hipermucoviscoso de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta: lo nuevo de un viejo enemigo." *Avances en Biomedicina* 2019; 8: 21-9.
12. Namikawa H, Oinuma KI, Sakiyama A, et al. Discovery of anti-mucoviscous activity of rifampicin and its potential as a candidate antivirulence agent against hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54: 167-75.
13. Yucumá-Gutiérrez S, Duran Gutiérrez LF, Osorio-Pinzón JV, Álzate-Carvajal V, Mondragón Cardona A. Absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae*, asociado con bacteriemia y meningitis. Reporte de un caso. *Acta Med Peru* 2016; 33: 75-8.
14. Coutinho RL, Visconde MF, Descio FJ, et al. Community-acquired invasive liver abscess syndrome caused by a K1 serotype *Klebsiella pneumoniae* isolate in Brazil: a case report of hypervirulent ST23. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109: 970-1.
15. Vila A, Cassata A, Pagella H, et al. Appearance of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess syndrome in Argentina: case report and review of molecular mechanisms of pathogenesis. *Open Microbiol J* 2011; 5: 107-13.