

Reporte del primer caso de infección por *Lawsonella clevelandensis* en Latinoamérica y revisión de literatura

GIOVANNA ZAVADZKI^{1,3}, TOMÁS REYES BARROS², ALBERTO SARFATIS FEIGE³, JAIME GRANADA CASTAÑO⁴, VALENTINA KOBUS GARIN⁵, JOSÉ RAMOS-ROJAS⁴, NATÁLIA BIGOSI AGUIAR⁶, JOSÉ INZUNZA ROBLES⁷

First Case report of *Lawsonella clevelandensis* Infection in Latin America and literature review

Lawsonella clevelandensis is a gram-positive anaerobic bacillus, partially acid-fast, belonging to the order *Corynebacteriales* and is considered commensal of the skin and oral cavity. In recent years, few cases of infection by this microorganism have been reported, generally in immunosuppressed patients, with the most reported clinical presentation being the generation of abscesses. The isolation of this bacterium is difficult since it does not grow in traditional cultures, so its identification usually requires the use of molecular biology. We present the case of a 29-year-old patient with a kidney transplant and progressive worsening of kidney function in the context of a pauci-immune vasculitis which required greater immunosuppression. During the investigation, it was identified an asymptomatic leukocyturia, with a negative urine culture, for which six urine smear microscopy tests were performed of which 3 were positive, but with a negative Koch culture. Sequencing of the gene that codes for the 16s RNA of the bacterial ribosome was performed from a urine sample, obtaining a sequence compatible with *Lawsonella clevelandensis*. After the result, therapy with amoxicillin-clavulanic acid was indicated with resolution of the leukocyturia and negative smear microscopy, and immunosuppression could be indicated without inconvenience. To the authors' knowledge, this is the twelfth case of *Lawsonella clevelandensis* infection described in the medical literature in the world and the first to report the isolation of the pathogen in urine.

(Rev Med Chile 2023; 151: 941-946)

Key words: Bacterial Infections; Bacteria Renal Insufficiency, Chronic

RESUMEN

Lawsonella clevelandensis es un bacilo anaerobio Gram positivo, parcialmente ácido-alcohol resistente, perteneciente al orden *Corynebacteriales* y considerado comensal de la piel y la cavidad bucal. En los últimos años se han reportado escasos casos de infección por este microorganismo, generalmente en pacientes inmunosuprimidos, siendo la presentación clínica más común la generación de abscesos. El aislamiento de esta bacteria es difícil ya que no crece en los medios de cultivo tradicionales, por lo que su identificación requiere habitualmente del uso de biología molecular. Presentamos el caso de una paciente de 29 años con trasplante renal y empeoramiento progresivo de la función renal en contexto de una vasculitis pauciimmune con requeri-

¹Fundación Epistemonikos, Chile; Universidad Federal de São Paulo, Brasil.

²Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento Medicina Interna Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Departamento Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Fundación Epistemonikos; Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁵Becado Medicina Interna; Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁶Interna de Medicina, Centro Universitário do Espírito Santo. Brasil.

Recibido el 2 de octubre de 2022, aceptado el 30 de octubre de 2023.

Correspondencia a:
Giovanna Zavadzki.
giovannamelanie@gmail.com

miento de mayor inmunosupresión. En el laboratorio destacaba leucocituria asintomática, con urocultivo negativo, por lo que se realizaron 7 baciloscopias en orina, con resultados positivos en 3, pero con PCR de *M. tuberculosis* y cultivo de micobacterias negativo. Se realizó secuenciación del gen que codifica para el ARN 16s del ribosoma bacteriano a partir de una muestra de orina, obteniéndose una secuencia compatible con *Lawsonella clevelandensis*. Tras el resultado, se indicó terapia con amoxicilina-ácido clavulánico por 7 meses. A conocimiento de los autores, este es el duodécimo caso de infección por *Lawsonella clevelandensis* descrito en la literatura médica y el primero que reporta el aislamiento del patógeno en la orina.

Palabras clave: Bacteria; Infecciones Bacterianas; Insuficiencia Renal Crónica.

L*awsonella clevelandensis* es un bacilo Gram positivo anaerobio facultativo perteneciente al orden Corynebacteriales y considerada una bacteria comensal presente en la piel y la mucosa oral humana¹. Sin embargo, recientemente han sido reportados casos de infecciones producidas por esta bacteria, ocurriendo la mayoría en pacientes inmunosuprimidos, con diabetes mellitus tipo II o con múltiples comorbilidades, amplios antecedentes médicos. La presentación clínica descrita con más frecuencia ha sido el desarrollo de abscesos, los que se han reportado en múltiples sitios (principalmente espinal, mamario, hepático e intra-abdominal). La identificación de esta especie bacteriana generalmente se ha logrado mediante secuenciación de material genético a partir de cultivos positivos tomados de muestras de tejido. Presentamos un caso de infección urinaria por *Lawsonella clevelandensis* en una paciente trasplantada renal. A conocimiento de los autores, este caso corresponde al primer caso reportado en Latinoamérica y el primer caso de infección del tracto urinario por este agente.

Descripción del caso

Paciente mujer de 29 años con enfermedad renal crónica por glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, trasplantada renal en 2017 y usuaria de tacrolimus, everolimus y prednisona 5 mg al día, no diabética. Tras un año de deterioro progresivo de la función renal, diagnosticada por alza gradual de creatinina sérica y sin síntomas asociados, se realiza biopsia del injerto renal que muestra hallazgos compatibles con vasculitis paucimune, por lo que se decide hospitalizar para intensificar la inmunosupresión con metil-

prednisolona y ciclofosfamida.

Al ingreso la paciente se encontraba estable, afebril y sin síntomas urinarios. En los exámenes destacaban parámetros inflamatorios bajos (proteína C reactiva: 17,9 mg/L, recuento de glóbulos blancos en sangre: 7.600 células/uL, recuento absoluto de neutrófilos: 6.000 células/uL), pero con sedimento de orina con 5 leucocitos por campo, y bacterias escasas. El cultivo de orina resultó negativo, por lo que se realizaron 7 baciloscopias en orina, con resultados positivos en 3, reportando 4 a 9 bacilos ácido alcohol-resistentes por cada 100 campos. Se tomaron 6 cultivos de micobacterias en orina, todos negativos, además de Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) de muestra de orina contra *M. tuberculosis* (GeneXpert®) también negativo. Se complementó el estudio con un ensayo de liberación de interferón-gamma para *Mycobacterium tuberculosis* (Quantiferon TB-Gold-Plus®) que fue negativo y una tomografía computada de abdomen sin contraste que no evidenció alteraciones estructurales sugerentes de infección por micobacterias.

Debido al contexto de la paciente con plan de inmunosupresión, se decide diferir inicio de terapia inmunosupresora y solicitar identificación de especie de micobacterias de una muestra de orina mediante PCR panmicobacteriano con secuenciación del producto amplificado. La secuencia obtenida se comparó con la base de datos GenBank® resultando compatible con *Lawsonella clevelandensis*. Tras el resultado, se indica amoxicilina con ácido clavulánico 500/125 mg cada 12 h por 3 a 6 meses. La paciente evoluciona a los 4 meses con cuadro de COVID-19 grave, con necesidad de ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal, por lo que se extiende la anti-

bioticoterapia para 7 meses, siendo reiniciada la terapia inmunosupresora post alta hospitalaria y estabilización clínica.

Discusión

Lawsonella clevelandensis es una bacteria patógena emergente con taxonomía descrita por primera vez en 2016². Se comporta como un microorganismo comensal de piel e intestino, parcialmente ácido-resistente, Gram positivo, anaerobio facultativo y de crecimiento lento³. En la literatura médica, entretanto, se han descrito doce casos de infecciones causadas por la bacteria, correspondiendo todas ellas a abscesos localizados en múltiples sitios anatómicos generalmente en pacientes inmunocomprometidos o con múltiples comorbilidades.

Para una mejor comprensión de las infecciones provocadas por este microorganismo, se realizó una búsqueda de reportes de casos en las bases de datos Epistemonikos, Pubmed/Central, OVID, ProQuest, Medline y ClinicalKey, sin restricción de fecha de publicación ni idioma, hasta julio de 2022. La estrategia de búsqueda utilizada fue: (*lawsonella AND clevelandensis*) OR (*lawsonella clevelandensis*). Se seleccionaron artículos que reportaran casos de infecciones confirmadas por esta bacteria. Doce casos clínicos informados en 9 referencias⁴⁻¹² cumplieron con los criterios de inclusión y son descritos en este informe.

Se describieron casos en Estados Unidos^{4,5,6,10}, Canadá⁴, Reino Unido^{8,11}, Países Bajos¹² y Portugal⁷. No se encontró ningún caso reportado en Latinoamérica. La edad promedio de los pacientes fue de 50 años, con solamente un caso en la población pediátrica⁸. El 42% de los reportes de casos corresponden a pacientes de sexo femenino. De los 12 casos incluidos en el análisis, 3 pacientes tenían algún grado de inmunosupresión, 3 tenían diabetes mellitus y 5 estaban en algún tipo de recuperación postoperatoria. 12 pacientes presentaron abscesos en diferentes topografías, siendo las más frecuentes en mama e intraabdominal.

Los primeros casos corresponden a dos pacientes con antecedente de diabetes mellitus que presentaron abscesos mamarios el año 2011⁴. Además, posterior a esto se reporta un nuevo caso de absceso mamario en una paciente sin comorbilidades⁷. Se han reportado 6 casos de infección por esta bacteria en el contexto postoperatorio:

un caso de absceso y osteomielitis en un paciente con antecedente de cirugía de columna torácica⁴, un caso de absceso intraabdominal en el postoperatorio de un paciente con colitis ulcerosa que fue sometido a proctectomía⁶, un caso de absceso pancreático y fístula tras extirpación de un tumor neuroendocrino pancreático⁵, un caso de infección en una endoprótesis vascular aorto biliar en un paciente con aneurisma abdominal⁹ y un caso de infección de malla de hernioplastia inguinal. El único caso reportado en población pediátrica fue descrito por Kumaria A et al. en el que un paciente de 2 años desarrolló empiemas subdurales recurrentes secundarios a un quiste dermoide⁸.

Lawsonella clevelandensis es un microorganismo fastidioso difícilmente identificable dado que no crece con los métodos de cultivos corrientes, por lo que para el diagnóstico son necesarias técnicas moleculares basadas en análisis de secuenciación de genes¹. Su morfología es fácilmente confundible con bacterias del género *Nocardia* y *Actinomyces*. Además, por ser un bacilo acidorresistente identificable en la baciloscopia, en nuestro caso y en otros de la literatura, fue necesario realizar el diagnóstico diferencial con *Mycobacterium tuberculosis*.

En los casos clínicos publicados, el tratamiento inicial fue la antibioticoterapia empírica y de amplio espectro y, tras los resultados de los estudios moleculares, se sustituyó por amoxicilina-clavulanato. En 2018, Goldenberger et al.³ describió la primera prueba de susceptibilidad antimicrobiana de la bacteria, que mostró que *L. clevelandensis* requería una concentración mínima inhibitoria (CIM) de baja a muy baja para todos los agentes antimicrobianos probados, incluyendo penicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, ciprofloxacina y ceftriaxona. El tiempo de tratamiento en los casos descritos en la literatura fue generalmente prolongado, oscilando entre 2 y 17 meses, como en nuestro caso clínico, que fue de 7 meses.

En general, el pronóstico de la infección por *Lawsonella clevelandensis* es favorable, con buena evolución tras el tratamiento antibiótico. Se entiende por los casos descritos que el microorganismo sólo se vuelve patogénico en condiciones especiales, como en un contexto postoperatorio o en condiciones de inmunosupresión. En el caso que reportamos, si bien el rol patogénico de esta bacteria en contexto de bacteriuria asintomática es discutible, se decidió iniciar tratamiento al con-

Tabla 1. Resumen de los casos de infección por *Lawsonella clevelandensis* descritos en la literatura

Autor, referencia, país, año	Edad, Sexo	Antecedentes	Inmunosupresión	Tipo, sitio de infección	Tratamiento	Antibióticoterapia	Desenlace
Harrington SM ⁴ Estados Unidos 2011	65 años, masculino	Cáncer de próstata metastásico, PO Qx columna torácica reciente	Prednisona	Absceso y osteomielitis, Incisión quirúrgica	Incisión y drenaje, remoción hardware	VAN (previo a Qx) -> AMS -> MER -> TMS -> OXAC	Resolución de la infección
Harrington SM ⁴ Canadá 2012	44 años, femenino	DM III, obesidad y esteatosis hepática	No reporta	Absceso, Mama	Incisión y drenaje	VAN -> CLOX -> AMC	Resolución de la infección
Harrington SM ⁴ Canadá 2012	23 años, femenino	DM III, neuropatía diabética y pie diabético	No reporta	Absceso, Mama	Incisión y drenaje	CIP y MTZ -> TMS	Resolución de la infección
Harrington SM ⁴ Estados Unidos 2012	81 años, masculino	Polimialgia reumática, revascularización miocárdica reemplazo valvular aórtico, cardioversor desfibrilador implantable	Prednisona	Absceso, Hígado	Aspiración percutánea y drenaje	LEV -> MTZ -> VAN, CLI y TMS	Resolución de la infección
Navas ME ⁵ Estados Unidos 2016	64 años, masculino	DM II, Qx de remoción de tumor pancreático neuroendocrino	No reporta	Absceso con fístula cutánea, Páncreas	Corrección de fístula con stent (CPRE), drenaje percutáneo y laparotomía exploradora.	CIP y MTZ -> VAN, MER y FCZ -> TGC -> ETP -> TMS.	Resolución de la infección
Chudy-Onwugaje ⁶ Estados Unidos 2018	38 años, masculino	Colitis ulcerosa y proctoclectomía reciente	No reporta	Absceso, Intra- abdominal	Drenaje subcutáneo y laparoscopia para drenaje del absceso abdominal	Anti-TBC -> AMC	Resolución de la infección
Menezes MF ⁷ Portugal 2017	29 años, femenino	No reporta	No reporta	Absceso, Mama	Incisión y drenaje	TMS -> AMC	Resolución de la infección
Kumaria A ⁸ Reino Unido 2018	2 años, femenino	Síndrome de Beckwith-Weidemann, empiemas subdurales de repetición (Tracto seno dermoide)	No reporta	Empiema, Subdural espinal	Drenaje quirúrgico	CXM, MTZ -> AMC	Resolución de la infección
Ramesh ⁹ No reporta 2020	65 años, masculino	Reparación endovascular de aneurisma aórtico abdominal infrarrenal con endoprótesis aor- to-bi-iliaca	No reporta	Absceso Injerto vascular aorto-bi-iliaco, pared de aneu- risma aórtico abdominal y músculo psoas bilateral	Retiro del injerto vascular y drenaje quirúrgico	VAN, FEP y DOX -> VAN, DOX -> DOX, GFR	Resolución de la infección

Continuación Tabla 1. Resumen de los casos de infección por *Lawsonella clevelandensis* descritos en la literatura

Autor, referencia, país, año	Edad, Sexo	Antecedentes	Inmunosupresión	Tipo, sitio de infección	Tratamiento	Antibiototerapia	Desenlace
Zamora ⁰ Estados Unidos 2020	70 años, masculino	Artritis reumatoide, HTA, DLP, cirrosis	Metotrexate y adalimumab	Absceso, Hígado	Paracentesis y drenaje	PTZ, VAN, MTZ -> AMC	Resolución de la infección
Ahmed W ¹¹ Reino Unido 2017	70 años, masculino	HTA, asma, osteoartritis, accidentes isquémicos transitorios, válvula de derivación ventrículo peritoneal (quiste intra- craneal) y rotura crónica contenida de aneurisma de aorta abdominal	No reporta	Hematoma crónico infectado, Intra- abdominal para-aórtico	Aspiración percutánea y reparación endovascular con stent e injerto vascular aorto-bi-ilíaco.	CLI -> TEI, MTZ -> AMC	A los 30 días del trata- miento evoluciona con oclusión de arteria renal, urgencia dialítica y muerte
Sturm PD ¹² Países Bajos 2019	70 años, femenino	Artritis reumatoide, histerectomía y hernia inguinal corregida (her- nioplastia con }malla de polipropileno)	-	Absceso, Inguinal	Resección de la malla in- guinal y drenaje quirúrgico	CFO, MTZ -> CLI, DOX	Resolución de la infección
Caso actual Chile 2021	29 años, femenino	Trasplante renal secundario a GESF	Tacrolimus	Leucocituria asintomática, Renal	-	AMC	Resolución de la infección

VAN: Vancomicina; AMS: Ampicilina-sulbactam; MER: Meropenem; TMS: Trimetoprima-sulfametoxazol; OXA: Oxacilina; OXAC: Oxacilina-ácido clavulánico; CLOX: Cloxacilina; AMC: Amoxicilina-ácido clavulánico; CIP: Ciprofloxacina; MITZ: Metronidazol; LEV: Levofloxacina; CLI: Clindamicina; FCZ: Fluconazol; TGC: Tigeciclina; ETP: Ertapenem; Anti-TBC: Tratamiento anti-tuberculosis; CXM: Cefuroxima; FEP: Cefepima; DOX: Doxiciclina; CFR: Cefadroxilo; PTZ: Piperacilina-tazobactam; TEI: Teicoplanina; CFO: Ceftriaxona; CFT: Cefotaxima; Qx: Cirugía; PO: Post-operatorio; DM II: Diabetes mellitus tipo II; CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; HTA: Hipertensión arterial; DLP: Dislipidemia.

siderar la escasa información disponible sobre esta bacteria en este escenario clínico, la necesidad de aumentar la inmunosupresión de la paciente y la disponibilidad de un tratamiento antibiótico simple de administrar y de bajo costo.

En conclusión, a conocimiento de los autores, nuestra paciente corresponde al primer caso reportado en la literatura médica de aislamiento de la bacteria *L. clevelandensis* en orina, causante de leucocituria asintomática, y el primer reporte de infección reportado en Latinoamérica. El caso demuestra que los pacientes con cultivos negativos pueden beneficiarse de la realización de técnicas moleculares y de secuenciación de genes para un adecuado diagnóstico de microorganismos fastidiosos que no pueden ser identificados por métodos convencionales.

Agradecimientos

La información que aquí se presenta se obtuvo a través de una entrevista personal, revisión de registros médicos y participación directa en la atención del paciente. Se obtuvo el consentimiento del paciente por escrito para esta publicación.

Referencias

- Nicholson AC, Bell M, Humrighouse BW, McQuiston JR. Complete genome sequences for two strains of a novel fastidious, partially acid-fast, gram-positive Corynebacterineae bacterium, derived from human clinical samples. *Genome Announc.* 2015; 3 (December (6)) pii: e01462-15.
- Bell ME, Bernard KA, Harrington SM, Patel NB, Tucker TA, Metcalfe MG et al. *Lawsonella clevelandensis* gen. nov., sp. nov., a new member of the suborder Corynebacterineae isolated from human abscesses. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016; 66: 2929-35.
- Goldenberger D, Naegele M, Steffens D, Eichenberger R, Egli A, Seth-Smith HMB.

- Emerging anaerobic and partially acid-fast *Lawsonella clevelandensis*: extended characterization by antimicrobial susceptibility testing and whole genome sequencing. *Clinical Microbiology and Infection*, 2019; 25 (11): 1447-8.
- Harrington SM, Bell M, Bernard K, Lagacé-Wiens P, Schuetz AN, Hartman B, et al. Novel fastidious, partially acid-fast, anaerobic Gram-positive bacillus associated with abscess formation and recovered from multiple medical centers. *Journal of Clinical Microbiology* 2013; 51 (11): 3903-7.
 - Navas ME, Jump R, Canaday DH, Wnek MD, SenGupta DJ, McQuiston JR, et al. Can anaerobes be acid fast? A novel, clinically relevant acid fast anaerobe. *JMM Case Reports* 2016; 3 (4).
 - Chudy-Onwugaje K, Vandermeer K, Quezada S. Mimicking abdominal tuberculosis: abdominal abscess caused by *Lawsonella clevelandensis* in inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019; 17.8: e92.
 - Favila Menezes M, Sousa MJ, Paixão P, Atouguia J, Negreiros I, Simões MJ. *Lawsonella clevelandensis* as the causative agent of a breast abscess. *IDCases*, 2018; 12: 95-6.
 - Kumaria A, Lucas EK, Crusz SA, Howarth SPS, Cartmill M. *Lawsonella clevelandensis* causing spinal subdural empyema. *British journal of neurosurgery*, 2018; 1-3.
 - Ramesh R, Assi M, Garrigos ZE, Sohail MR, et al. "*Lawsonella clevelandensis*: an emerging cause of vascular graft infection. *BMJ Case Reports*, 2021; 14.2: e237350.
 - González Zamora JA, Romero Álvarez M, Henry Z, Baracco GJ, Dickinson G, Lichtenberger P. Liver abscess caused by *Lawsonella clevelandensis* in a patient with rheumatoid arthritis: A case report and literature review. *IDCases* 2020;20: e00734.
 - Ahmed W, Dewar S, Williams R, Stansby G, Harris K, Weiland D. *Lawsonella clevelandensis* is a rare cause of infected chronic contained rupture of abdominal aortic aneurysm. *Access Microbiology* 2020; 3(1): acmi000183.
 - Sturm, PDJ, van der Zanden AGM, Heemskerk, J. Infection with *lawsonella clevelandensis* is easily overlooked using routine microbiology methods: a case of a surgical mesh-associated abscess. *Clin. Microbiol*, 2019; 8: 332.
 - Harris KA, Hartley JC. Development of broad-range 16S rDNA PCR for use in the routine diagnostic clinical microbiology service. *J Med Microbiol* 2003; 52: 685-91.