



*Corynebacterium  
urealyticum*

---

**A RAZÓN DE DOS CASOS  
CLÍNICOS, UN RETRATO  
MICROBIOLÓGICO**



## *Corynebacterium urealyticum:*

### muestras analizadas

---

- Período estudiado: julio 2006 a diciembre 2010
- Lugar: Sanatorio Argentino, clínica privada, San Francisco, Cba.
- N° de urocultivos procesados de pacientes internados (adultos): 1.506
- N° de urocultivos positivos: 460
- N° de urocultivos negativos: 1.046



# *Corynebacterium urealyticum*: presentación de casos

- N° de urocultivos positivos con recuperación de *Escherichia coli*: **293**
- N° de urocultivos positivos con recuperación de otras bacterias Gram negativas entéricas (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Citrobacter freundii*): **47**
- N° de urocultivos positivos con recuperación de BNNF (*Pseudomonas aeruginosa*): **12**
- N° de urocultivos positivos con recuperación de *Enterococcus faecalis*: **34**
- N° de urocultivos positivos con recuperación de otros cocos Gram positivos (*Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*): **72**
- N° de urocultivos positivos con recuperación de bacilos Gram positivos (*Corynebacterium urealyticum*): **2**

# *Corynebacterium urealyticum:*

## casos

### Paciente nº 1:

- 75 años
- sexo masculino
- cardíaco crónico, **diabético**, hipertenso, fumador
- **antecedentes de internaciones sondado**
- con antibiótico-terapia reiterada por IU

### *Aislamientos previos en orina:*

*Escherichia coli,*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Enterococcus faecalis*  
***Corynebacterium urealyticum.***

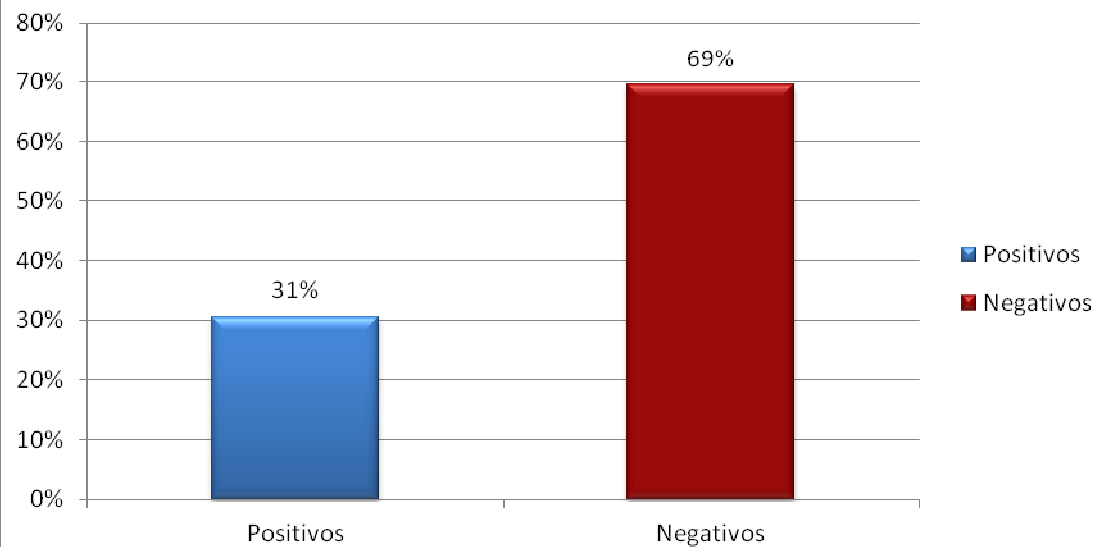
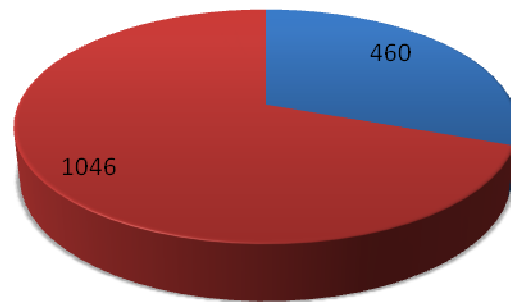
### Paciente nº 2:

- 65 años
- sexo masculino
- **diabético** , EPOC,
- **antecedentes de internaciones sondado**
- con antibiótico-terapia reiterada por IU

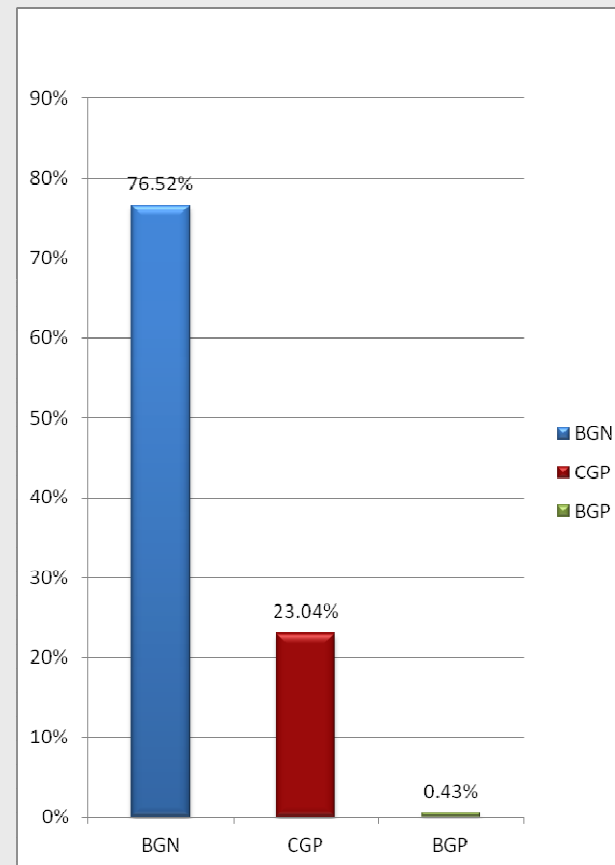
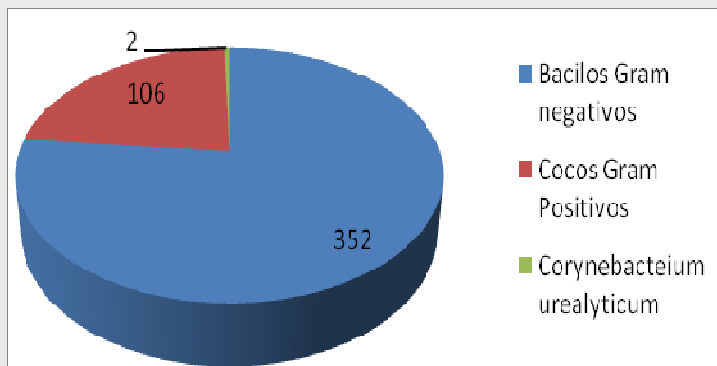
### *Aislamientos previos en orina:*

*Escherichia coli,*  
*Enterococcus faecalis*  
***Corynebacterium urealyticum***

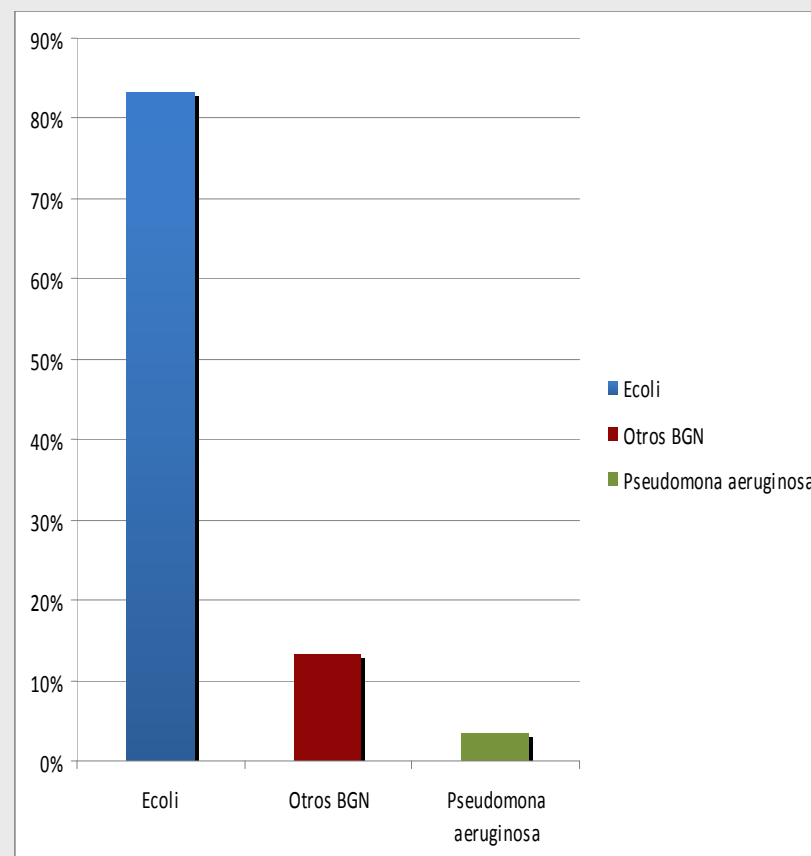
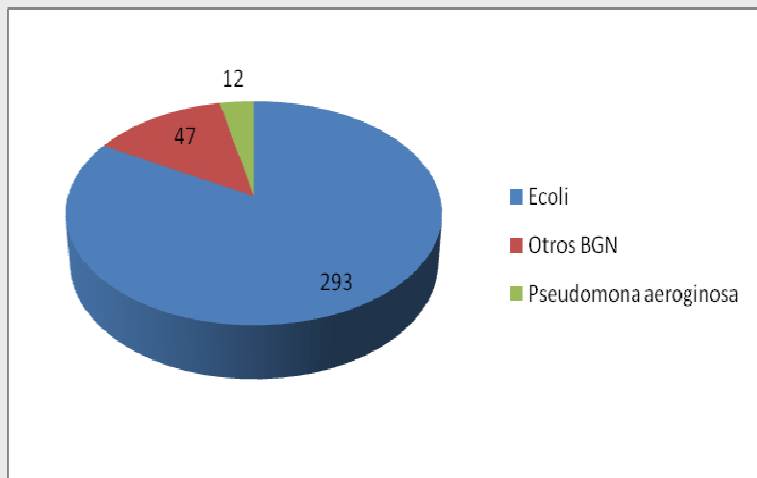
# ESTADÍSTICA: UROCULTIVOS POSITIVOS Y NEGATIVOS



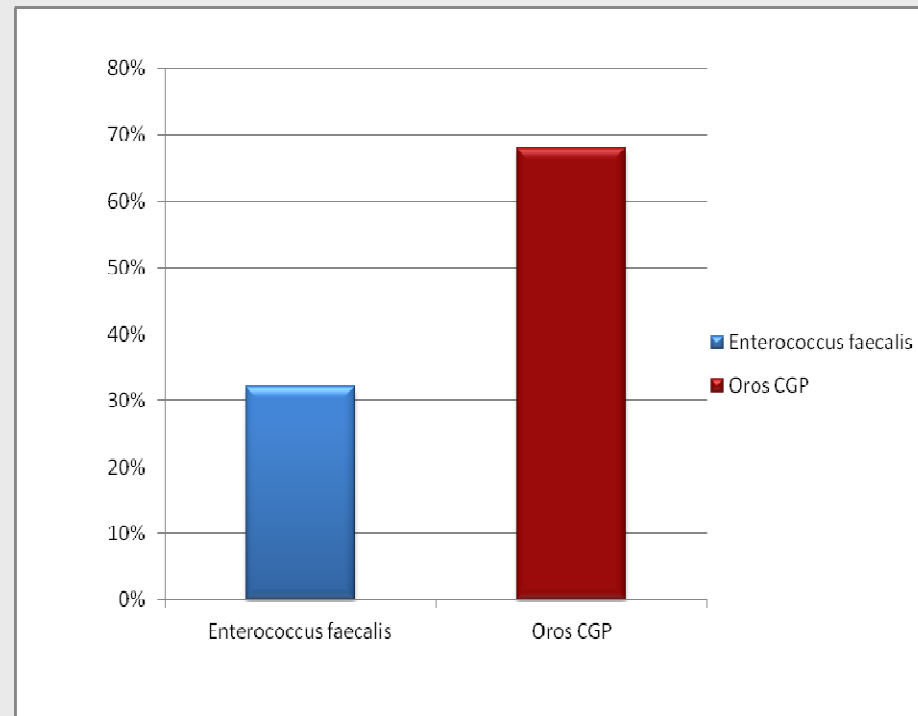
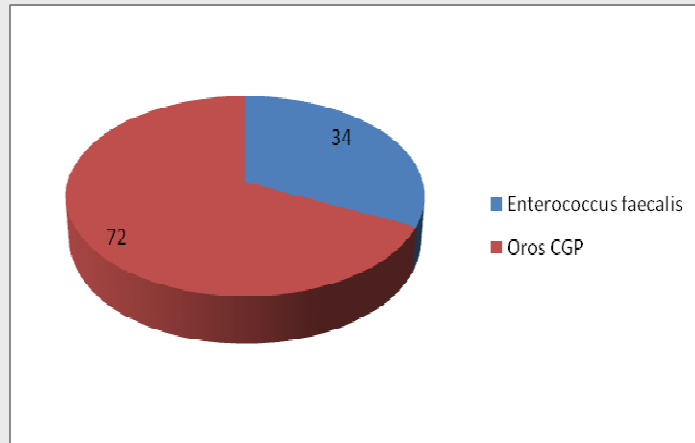
# ESTADÍSTICA: PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN TOTAL



# ESTADÍSTICA: BACILOS GRAM NEGATIVOS



# ESTADÍSTICA: COCOS GRAM POSITIVOS

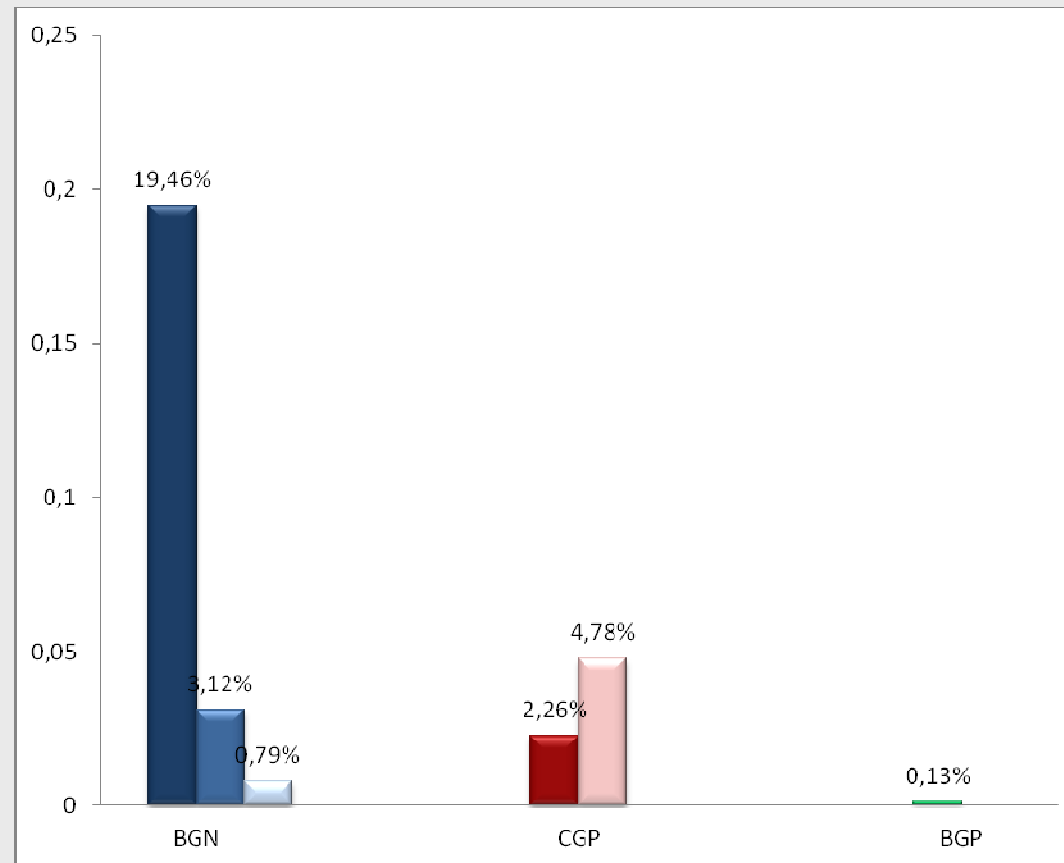




## Comparación de urocultivos positivos respecto al total de internados

BGN		CGP		BGP	
Ecoli	19.46%	Enterococcus faecalis	2.26%	Corynebacterium urealyticum	0.13%
Otros BGN	3.12%	Otros CGP	4.78%		
Pseudomona aeruginosa	0.79%				

## Comparación de urocultivos positivos respecto al total de internados





# BACILOS GRAM POSITIVOS

## AEROBIOS

### IRREGULARES

**Bacterias corineformes: no esporuladas, no AR.**

Además de corineformes, incluye muchos otros géneros relacionados

### REGULARES

*Bacillus, Listeria, Lactobacillus, Erhysipelotryx, Kurthia*

### ACTINOMICETOS

\*AR (*Nocardia, Rhodococcus, Mycobacterium, Gardnerella*)

\*No AR

\*Incluyen géneros anaerobios que abarcan especies aerotolerantes:

*Clostridium tertium*

\*Cocos con forma bacilar: *Leuconostoc*



# **BACILOS GRAM POSITIVOS**

**IDENTIFICACIÓN: PRUEBAS BIOQUÍMICAS DE 1º LÍNEA**

---

- Gram
- Catalasa
- Metabolismo
- Lipofilicidad
- Ureasa
- Pigmento
- Hemólisis



# Bacilos Gram positivos aerobios

## CATALASA

---

### POSITIVA

- ***Corynebacterium* y géneros relacionados**
- *Propionibacterium spp.*
- *Bacillus*
- *Listeria*: existen excepciones
- *Kurthia*
- Actinomicetos aerobios

### NEGATIVA

- *Lactobacillus*
- *Erysipelothrix*
- *Actinomyces*: existen excepciones
- *Arcanobacterium*
- *Gardnerella*
- *Actinobaculum*
- *P. propionicum*
- *Bifidobacterium*
- *Clostridium spp.*



# BACILOS GRAM POSITIVOS

---

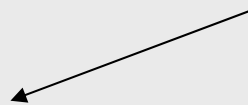
**Aerobios irregulares**



**Catalasa positiva**



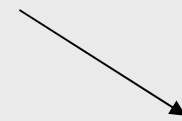
**Corineformes**



No lipofílicos  
fermentadores



Lipofílicos



No lipof  
no ferm



## Especies de *Corynebacterium* lipofílicos

### Con mecanismo oxidativo

- *C. urealyticum*
- *C. jeikeium*
- *C. afermentans* ss  
*lipophilum*
- *C. lipophiloflavum*

### Con metabolismo fermentativo

- *C. kroppenstedtii*
- *C.* gr. F1
- *C.* gr. G
- *C. accolens*
- *C. diphtheriae* ss  
*intermedium*



## Metodología empleada en la identificación de microorganismos corineformes

- **Características fenotípicas**
  - \* Métodos convencionales
  - \* Métodos rápidos: API Coryne (98% coincidencia) y sustratos fluorogénicos
- **Investigaciones quimiotaxonómicas (lab. ref.):**
  - \* análisis de la pared celular
  - \* análisis de ácidos grasos celulares
  - \* Cromatografía de alta resolución (HPLC): ácidos micólicos
- **Técnicas moleculares:** 16 S RNA ribosomal y PCR





# *Corynebacterium spp.*

## Patógenos

### OPORTUNISTAS

*C. pseudodiphthericum*  
***C. urealyticum (D2)***  
*C. jeikeium*  
*R. equi*  
*C. striatum*  
*C. amycolatum*

### EN ANIMALES

*C. renale*  
*C. bovis*  
*A. pyogenes*  
*R. equi*  
*C. kutscheri*  
*C. cystitidis*

### PATÓGENOS PRIMARIOS

*C. diphtheriae*  
*C. ulcerans*  
*C. pseudotuberculosis*  
*A. haemolyticum*



# *Corynebacterium spp.:* ¿cuándo lo tipificamos?

---

- Si el aislamiento es relevante desde el punto de vista clínico
- Si se ha aislado en cultivo puro o es el microorganismo predominante de una infección mixta
- Cuando el aislamiento proviene de fluidos estériles: sangre, LCR u otros
- Cuando el microorganismo se encuentra en un alto nº en las muestras clínicas (orina: más de 10.000 ufc/ml, monomicrobiano)
- Cuando el aislamiento se repite en una 2º muestra clínica



# Infecciones por *Corynebacterium* y microorganismos relacionados

---

- Inmunodepresión y neutropenia
- Cateterismo
- Interrupción de barreras mucocutáneas
- IRC
- Tratamiento antibiótico (cepas multirresistentes)
- Otras maniobras invasivas
- Prótesis cardíaca, osteoarticulares, shunt V-P

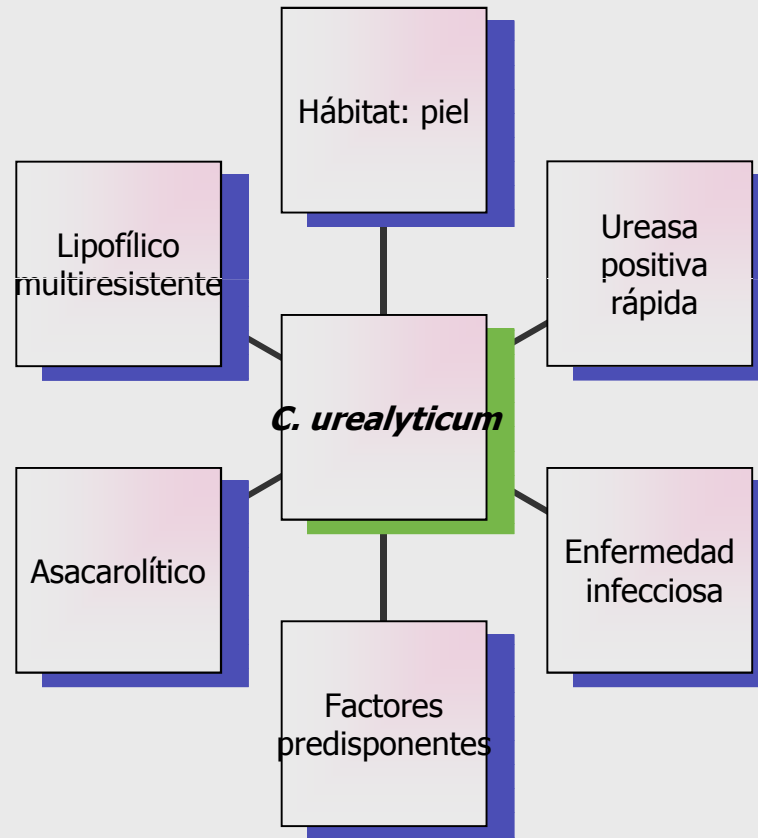


## ***Corynebacterium urealyticum***

---

- Dominio: bacteria
- Grupo: bacteria Gram positiva (+)
- Orden: Actinomycetales
- Familia: Corynebacteriaceae
- Género: Corynebacterium
- Denominación anterior: Coryneb. D2

# Características generales



# *Corynebacterium urealyticum*

## Identificación

- Gram: bacilos Gram positivos irregulares, lados curvos y no paralelos, frecuentemente agrupados ( a veces se puede obs. cocobacilos con morfología más cocoide que bacilar)
- Observación macroscópica de las colonias: puntiformes, más grandes luego de 48 hs., blancas, lisas, convexas, no hemolíticas
- Aerobio estricto
- Ureasa + rápida (medio Christensen)
- Lipofílico multi R
- Catalasa +
- Nitrataasa –
- Crece a 37°C en ASC 5% y ACH
- Sistema API Coryne



# *Corynebacterium urealyticum*

Composición  
de la  
pared celular

MESO-DAP  
(ác. mesodiaminopimélico)

ARABINOSA

GALACTOSA

Ácidos micólicos  
de cadenas cortas  
(22-36 át. De C.)

# *Corynebacterium urealyticum*

- **Medio selectivo:** ASC suplementado con 1% Tween 80, ticarcilina (100 ug/ml), fosfomicina(50ug/ml), cefotaxima (32 ug/ml) y 5-fluorcitosina (200ug/ml).
- No se recomienda usarlo de rutina, debido a la baja incidencia de este microorganismo. Además, se puede obtener fácilmente su desarrollo en medios comunes enriquecidos, a pesar que el porcentaje de recuperación es 1,17% a 0,038% respectivamente.





# **Corynebacterium spp:** secuenciación genética

**Con la ayuda del sistema Genome Sequencer se ha podido develar el genoma de la cepa tipo DSM 7109. (cromosoma circular). La secuenciación del genoma ha demostrado que este organismo:**

- Carece de sistemas potenciales para la asimilación de azúcares, incapacidad para fermentarlos
- Produce una potente ureasa (virulencia)
- Lipofílico (acción de lipasa) (virulencia)



# *Corynebacterium urealyticum*

## mecanismos de patogenicidad

---

- **Ureasa:** posee un locus para ureasa (gen ure), pero no hay genes que lo regulen (gen represor de la ureasa). La alta capacidad urealítica de este organismo se puede deber a una doble derrepresión de la expresión del gen de la ureasa
- **Lipofílica:** carencia del gen sintasa para AG, tiene que obtener ácidos grasos exógenos, esto induce lesión tisular en el huésped.



# ***Corynebacterium spp.:*** mecanismos de patogenicidad

## **Unión de la bacteria a la célula huésped:**

- Favorecida por el gen que codifica para una estructura similar a los pilis y por una sortasa específica del pili.
- *Corynebacterium urealyticum* puede formar pilis proteináceos capaces de unir la bacteria a la célula huésped, usando subunidades fimbriales y a la sortasa

## **Dos genes asociados a la síntesis de biofilm:**

- Sur A
- Gen (aap)



# *Corynebacterium urealyticum*

## mecanismos de patogenicidad

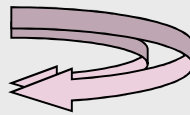
---

- **SUR A:** codifica para una proteína unida a la superficie bacteriana que es muy similar a la Bap de estafilococo con secuencias típicas C-terminal repetidas en la secuencia de aa
- **GEN (aap):** codifica para una proteína unida a la superficie bacteriana similar a las proteínas Aap de estafilococo que están asociadas a la acumulación, también con secuencias C-terminales cortas

# *Corynebacterium urealyticum*

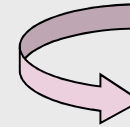
## enfermedades infecciosas

### ITU



- Cistitis incrustadas alcalinas
- Inf urinarias sin litiasis
- Pielonefritis
- pielouretritis

### INF SITIOS POCO FREC



- Bacteriemias
- Endocarditis
- Osteomielitis
- Infecciones de heridas



# *Corynebacterium urealyticum*

## patógeno oportunista del aparato urinario

---

- Se ve favorecido por **inóculo abundante** (selección antibiótico) y maniobras que faciliten la penetración del microorganismo: sondaje, citoscopía, cirugía, transplante
- Responsable de cuadros de cistitis aguda y crónica (incluida la cistitis incrustante), pielonefritis, pielouretritis, sepsis
- **Transplante de riñón:** pielitis incrustada y otras patologías que pueden conducir a la pérdida del órgano



# *Corynebacterium urealyticum:* un poco de historia

- Cistitis incrustante: **año 1914** asoc a infecciones por microorganismos urealíticos
- 25 años después: se demostró una rara bacteria **corineforme gr D2 del CDC.**
- Entre 1985-1992, un grupo de investigación de Madrid, España, Francisco Soriano, demostró la etiología de la cistitis incrustante y otras patologías como pielitis, sepsis y otras infecciones
- En el **año 1992** se demostró el agente responsable que se trataba de una especie del género *Corynebacterium*, para el que se aceptó el nombre de ***Corynebacterium urealyticum.***



## ***Corynebacterium urealyticum*** en pacientes con transplante renal

---

- Se evalúan tres casos que presentan pielitis y cistitis incrustadas
- Claves para el diagnóstico: orina OH-, urocultivo positivo para C.u., TC y ultrasonido de imágenes
- Se observan imágenes de calcificaciones en la pared de la pelvis renal y vejiga
- La histología se caracteriza por la presencia de una mucosa ulceronecrótica, con cristales de estruvita incrustados en un corion edematoso congestivo y con infiltrados de P.M.N. o microabscesos





# *Corynebacterium urealyticum* diagnóstico microbiológico

---

## **Prestar atención a dos premisas:**

- Cultivos de cualquier muestra clínica negativos a las 24 hs, prolongar la incubación de los mismos, especialmente se hay infección clínica o datos de lab que apoyen la existencia de infección bacteriana
- No considerar como “contaminante” a un microorganismo sobre la base de su identificación, y menos aún silenciar tal aislamiento, valorar según contexto clínico



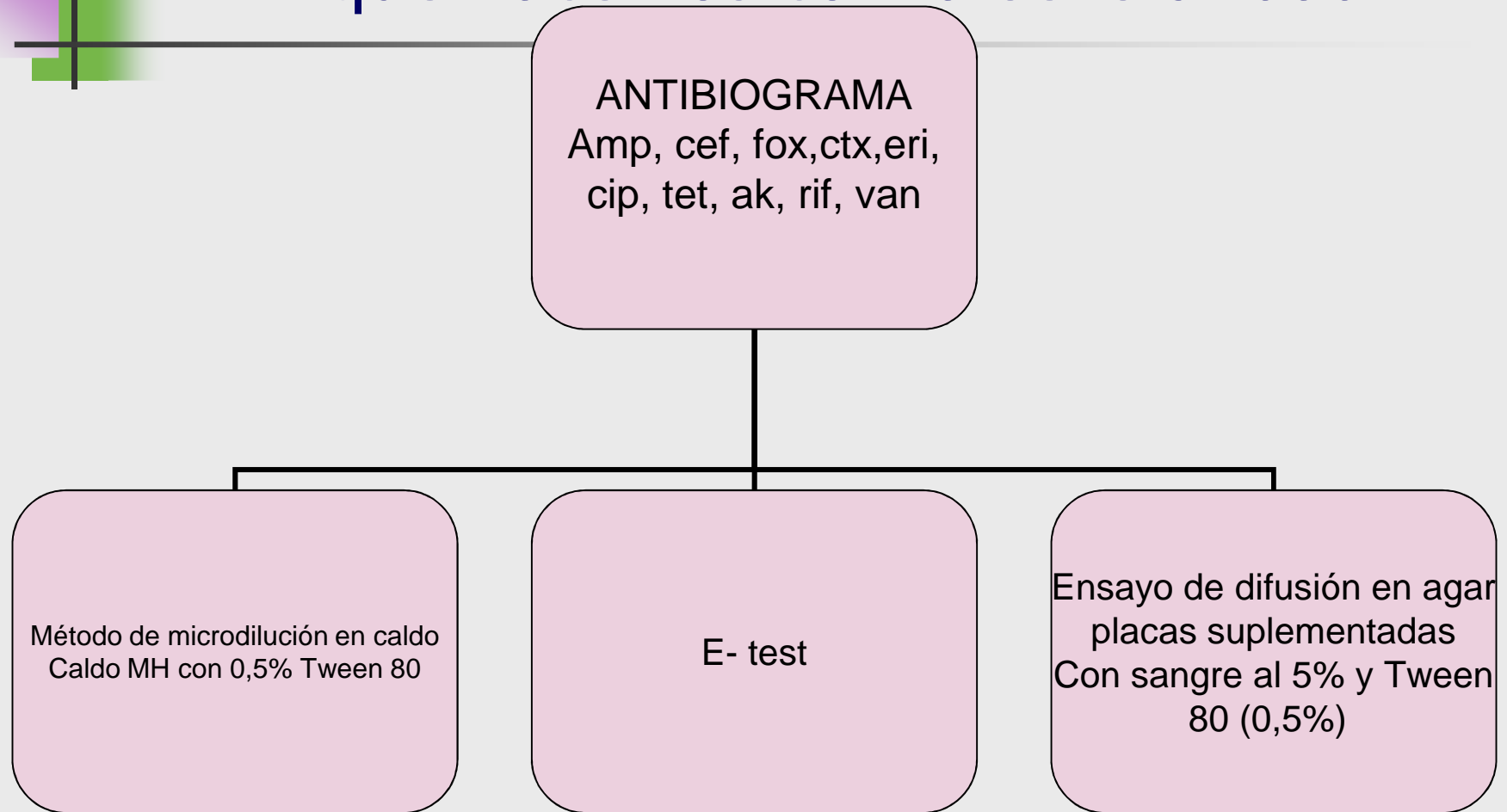
# ***Corynebacterium urealyticum***

## sospecha de infección urinaria

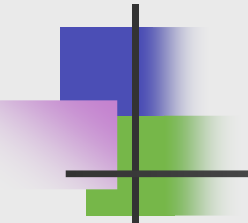
---

- ITU: tríada caracterizada por hematuria, p.H. OH- (80% casos), cristales de ffitos NH<sub>4</sub> – Mg
- La integridad de los leucocitos se puede afectar por el p.H. en muchos casos

# *Corynebacterium urealyticum*: qué hacemos con la sensibilidad



Journal Clinical Microbiology, May  
1995,p. 1318-1321



## ***Corynebacterium urealyticum:* comparación de métodos para evaluar sensibilidad**

- Antibióticos usados: amp, cef, fox, ctx, e, cip, tet, ak, va, rif
- Incubación aeróbica por 18-24 hs.
- Cepas control: S.a. ATCC 29213 y E faecalis ATCC 29212 para microdil y E-test, y S.a. ATCC 25923 para difusión en disco y E-test
- Resultados: no hubo altas discordancias, pero sí, se considera a la microdilución como el más confiable, y reproducible.



# *Corynebacterium urealyticum:* sensibilidad

---

- Los tres métodos obtuvieron resultados comparables, reproducibles
- Debido a la falta de puntos de corte, se usaron aquellos establecidos para *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus spp.*
- Para interpretar amp se usó el punto de corte para *Listeria monocytogenes*



## ***Corynebacterium urealyticum:*** ***sensibilidad***

---

- Para la penicilina se ha usado los criterios para *Staphylococcus*
- Pero otros autores, recomiendan el uso de criterios de interpretación usado para *Listeria monocytogenes* o *Streptococcus*

# *Corynebacterium urealyticum*

## sensibilidad

- Poster nº 55: Sensibilidad antimicrobiana de *C.u.* aislado de urocultivos en Gran Canaria (II Congreso Nac de la Soc Española de quimioterapia)
- Se analizaron 21 muestras positivas para C.u. entre 2004-2010.
- Se realizó prueba de sensibilidad mediante técnica de E-test (Biomérieux) y disco-placa en aMHS, con los siguientes resultados: (se confirmó la multiresistencia)

**Sensible: tetrac, vanco, teico**

**Resistente: cipro, levo, cli, eri, gen**

**Variable: rif**

**Buena alternativa: Linezolid (ventaja administración oral-parenteral)**



# ***Corynebacterium urealyticum:*** tratamiento paralelo

---

- Eliminación de cuerpos extraños (sondas)
- Desincrustación por endoscopía de los cálculos en la mucosa vesical
- En pielitis incrustante y trasplante de riñón, intervenir quirúrgicamente (incluso con la extirpación del riñón transplantado)





***Corynebacterium spp.***: resistencia a antimicrobianos (transferencia horizontal de material genético)

---

- **Genes erm(x)**: resistencia a macrólidos-lincosamidas)
- **Gen cmx**: resistencia a cloranfenicol
- **tet AB**: tetraciclina
- **strAB**: estreptomicina
- **aphA**: resistencia a aminoglucósidos
- **Mutaciones ADN girasa y/o eflujo**: fluorquinolonas



# *Corynebacterium urealyticum:* tratamiento de elección

- Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), doxiciclina, pristinomicina o quinolonas
- Se sugiere realizar una prueba tentativa de sensibilidad debido a la alta resistencia a los antibióticos de este microorganismo
- También, debido a la síntesis de ureasa (patogenicidad), se han realizado intentos para su neutralización farmacológica, con **ácido acetohidroxiámico**, no hay ensayos clínicos para valorar la eficacia, pero sí hay comunicaciones esporádicas de difícil interpretación



## ***Corynebacterium urealyticum:*** conclusiones

---

- Es un patógeno humano y animal con **especial tropismo por el aparato urinario**
- Plantea problemas terapéuticos importantes por su **alta resistencia**
- Crece en **aerobiosis**, en buen número de medios bacteriológicos, requiriendo incubación prolongada
- Difteromorfo catalasa positiva, nitratos negativo, incapaz de acidificar los carbohidratos, con una **potente ureasa**
- El microbiólogo convencido que dicho agente es el responsable del cuadro clínico, debe intentar su **identificación** con medios elaborados en su laboratorio o sistemas comerciales.

# *Corynebacterium urealyticum:*

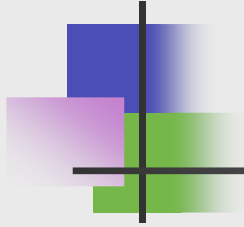
## conclusiones

- Hasta el momento, las normas CLSI que rigen nuestros criterios de informe, figuran en el **suplemento M45-P**, puntos de corte por microdilución para corynebacterias spp, pero no establece puntos de corte por difusión.
- Si se realiza una prueba de sensibilidad por método de difusión en placa, informar como **resultado tentativo**.
- Para muestras que provienen de materiales nobles, realizar prueba de sensibilidad por microdilución debido a su alta resistencia y a la importancia del correcto tratamiento.
- La **incidencia** de este microorganismo en la población es **baja**
- La infección predomina en varones, con edad media alta, enfermedad subyacente como EPOC, neoplasias, diabetes, demencia, enfermedad renal de base, tratamiento antibiótico previo prolongado, internaciones frecuentes
- **p.H.** generalmente **alcalino**
- **Evolución generalmente es buena**, fallecimiento ajeno a la ITU

# AGENTES DE 1º LÍNEA (tabla nº 5)

## CLSI VOL 26 N° 19 MAYO 2006

Clase antimicrobiano	Agente antimicrobiano	CIM (ug/ml) Criterio interpretación			Comentarios
		S	I	R	
Penicilinas	penicilina	<=1	2	>=4	Criterio no aplicable a meningitis
Glicopéptidos	vancomicina	<=4	-	-	*
Macrólidos	eritromicina	<=0.5	1	>=2	
Aminoglucósidos	gentamicina	<=4	8	>=16	



**¡GRACIAS POR SU  
ATENCIÓN!**