








REPORTE DE CASO

Absceso hepático criptogénico asociado a *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta ST375: cepa inusual en nuestra región

Cecilia Martínez^{1,2} , Valeria David¹ , Laura Colombo^{1,2} , Jorge Kilstein³ , Luis Ignacio Martínez Amezaga³ , Mariángel Rinaudo¹  y Patricia Marchiaro¹ .

RESUMEN

El absceso hepático criptogénico (AHC) por *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta (*Kphv*) es una enfermedad endémica en Asia y escasamente reportada en Argentina. Afecta a personas sanas de la comunidad y se caracteriza por generar complicaciones metastásicas graves. Las cepas de *Kphv* pertenecen mayoritariamente al secuenciotipo ST23, serotipo capsular K1, y en menor medida a otros secuenciotipos, K1 o K2. Usualmente poseen plásmidos que portan genes de virulencia como los involucrados en el aumento de la producción capsular y en la biosíntesis de sideróforos. El fenotipo hiper mucoviscoso (HMV), sumado a una amplia sensibilidad a los antimicrobianos, es una característica sugestiva de *Kphv*, y la detección de marcadores genéticos lo confirma. Se describe aquí el primer reporte de AHC por *Kphv*-HMV ST375 (K2) en la región. La detección rápida de *Kphv* asociado a AHC permite implementar un tratamiento oportuno, prevenir metástasis y alertar sobre la circulación de este patógeno emergente a nivel global.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta, sideróforo, absceso hepático, secuenciotipo ST375.

¹ Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.

² Servicio de Microbiología, Hospital Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.

³ Servicio de Clínica Médica, Hospital Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.

Autora responsable para correspondencia:
Patricia Marchiaro, pmmarchiaro@gmail.com

Recibido: 28/10/24 **Aceptado:** 27/1/25

Introducción

Klebsiella pneumoniae (*Kp*) es un reconocido patógeno bacteriano oportunista capaz de causar diversas infecciones tanto en la comunidad como en el ámbito nosocomial (1, 2). Una característica importante de *Kp* que ha permitido su evolución es la capacidad de adquirir nuevo material genético y en consecuencia incrementar resistencia a los antimicrobianos, así como su virulencia. Esto ha permitido dividir a esta especie en dos patotipos denominados *Kp* clásico (*Kpc*) y el hipervirulento (*Kphv*), emergente a nivel global (1, 2). *Kpc* se asocia a infecciones nosocomiales y resistencia a múltiples antimicrobianos. Sin embargo, *Kphv* se asocia principalmente a personas sanas en entornos comunitarios, provocando infecciones graves y con un amplio perfil de sensibilidad. Actualmente, la identificación de *Kphv* constituye un desafío diagnóstico para el laboratorio de microbiología (1, 3). El fenotipo hiper mucoviscoso (HMV), caracterizado por la hiperproducción del polisacárido capsular y detectable mediante una prueba de filancia, se utiliza como tamizaje para la identificación de *Kphv*, aunque no es exclusivo, ya que *Kpc* pueden expresar este fenotipo (3).

La incidencia de infecciones por *Kphv* ha ido aumentando gradualmente en países occidentales desde su detección inicial a mediados de la década de 1980 en Taiwán (1, 2). Al presente, *Kphv* es endémica principalmente en países asiáticos (1). En la Argentina, desde la primera identificación de *Kphv* en 2011, los reportes de este patotipo han sido escasos (4, 5, 6). Las cepas *Kphv* suelen causar infecciones invasivas adquiridas en la comunidad, principalmente en pacientes sanos e inmunocompetentes, y la diabetes es un factor de riesgo asociado (1, 2). El síndrome clínico distintivo de las infecciones por *Kphv* es el absceso hepático criptogénico (AHC) a partir del cual se pueden desencadenar infecciones diseminadas graves como endoftalmítis, meningitis, neumonía, fascitis necrotizante, abscesos extra-hepáticos, osteomielitis y sepsis (1, 2, 7). Es importante destacar que esta característica es poco común en otras enterobacterias, lo que hace que las infecciones por *Kphv* sean especialmente preocupantes. Al presente se observa un aumento de reportes de cepas *Kphv* asociadas a infecciones extrahepáticas primarias en pacientes inmunocomprometidos e infecciones nosocomiales (1, 2).

Los aislamientos de *Kphv* asociados a AHC pertenecen mayoritariamente al secuenciotipo 23 (ST23), serotipo

capsular K1. Asimismo, otros secuenciotipos como ST65, ST375 y ST86, correspondientes a K2 han sido reportados (7, 8). Las cepas *Kphv* han adquirido grandes plásmidos con genes de virulencia (*i.e.* pK2044 y pLVPK), confiriendo así el fenotipo hipervirulento (1, 2). Entre ellos, los genes *rmpA* y *rmpA2*, reguladores del fenotipo mucoso, los cuales están involucrados en el aumento de la expresión de la cápsula e hipermucosidad, así como los genes *iuc* e *iro*, involucrados en la biosíntesis de sideróforos, aerobactina y salmoquelina, respectivamente (1, 3).

Los aislamientos *Kphv* son sensibles a la mayoría de los antimicrobianos a excepción de ampicilina por presentar resistencia natural. No obstante, la adquisición de plásmidos que confieren resistencia a los antimicrobianos y que se asocian habitualmente a cepas de *Kpc* se ha observado en *Kphv* (1, 4, 9). Cepas *Kphv* multirresistentes, incluyendo la resistencia a carbapenemes mediado por carbapenemasas han sido reportados (1, 4, 9). Recientemente, la Organización Panamericana de la Salud emitió una alerta de la emergencia de estas cepas en países de América. La combinación de hipervirulencia y resistencia a carbapenemes en este patógeno representa una grave amenaza para el sistema de salud.

La colonización intestinal sería el reservorio de *Kphv* y el rol de los macrófagos parece fundamental en el control del proceso infeccioso. Los estudios *in vitro* han demostrado que los serotipos capsulares K1 y K2 son más resistentes que los no K1/K2 a la fagocitosis y a la destrucción intracelular por neutrófilos (1).

Las infecciones por *Kphv* se asocian con una morbilidad y mortalidad significativas. El síndrome invasivo presenta una tasa de mortalidad del 3% al 31%, y la bacteriemia incrementa significativamente este riesgo, con una mortalidad cercana o superior al 35%. Además, la morbilidad asociada a metástasis ocular o del sistema nervioso central es alta, con un 70% de los pacientes que desarrollan discapacidad visual o neurológica (1).

En este trabajo se describe la caracterización fenotípica y genotípica de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* con fenotipo hiper mucoviscoso (*Kp*-HMV), sospechosos de ser hipervirulentos, recuperados de un paciente con AHC que recibió atención en un hospital ubicado en la ciudad de Granadero Baigorria, provincia de Santa Fe, Argentina.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, argentino de 60 años de edad, etilista crónico, inmunocompetente y que niega viajes recientes al extranjero; ingresó al servicio de urgencias del hospital por presentar un cuadro febril de cuatro días de evolución, náuseas y dolor lumbar.

El cuadro clínico se interpretó como un síndrome febril en estudio. Los exámenes de laboratorio mostraron elevación de los reactantes de fase aguda (*i.e.* velocidad de eritrosedimentación 26 mm/h, proteína C reactiva 35 mg/dl, y procalcitonina 45 ng/ml) y de enzimas hepáticas (GOT 87 mUI/ml, GPT 114 mUI/ml). El hemograma fue normal, con recuento de glóbulos rojos (4.73 millones/mm³) y glóbulos blancos (4500 /mm³). Se tomaron muestras de orina y sangre para estudio microbiológico, y se inició tratamiento antimicrobiano empírico con ceftriaxona y metronidazol durante 5 días. El cultivo de orina no mostró crecimiento bacteriano. Sin embargo, los hemocultivos, procesados en sistema automatizado BacT-Alert (BioMérieux®), presentaron crecimiento de bacilos Gram negativos. La identificación bacteriana y el estudio de sensibilidad a los antimicrobianos se llevaron a cabo mediante el sistema automatizado Vitek-2C (BioMérieux®). Los aislamientos fueron identificados como *Klebsiella pneumoniae* subespecie *pneumoniae* (*Kp*) y mostraron valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) de sensibilidad a amikacina (≤ 2 μ g/ml), aminopenicilina-sulbactama (≤ 2 μ g/ml), cefepime (≤ 1 μ g/ml), cefotaxima (≤ 1 μ g/ml), ceftazidima (≤ 1 μ g/ml), ciprofloxacina (≤ 0.25 μ g/ml), gentamicina (≤ 1 μ g/ml), piperacilina-tazobactam (≤ 4 μ g/ml), trimetoprima-sulfametoxazol (≤ 2 μ g/ml), imipenem (≤ 0.25 μ g/ml) y meropenem (≤ 0.25 μ g/ml) y de resistencia a ampicilina (32 μ g/ml). Ambos aislamientos de *Kp* recuperados de los hemocultivos dieron la prueba de filancia positiva (Figura 1) compatible con el fenotipo HMV, por lo que se alertó a los médicos de la posibilidad de que los mismos correspondan al patotipo *Kphv*. Asimismo, ante la bacteriemia sin foco aparente se le realizó una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal donde se observó la presencia de un absceso hepático (65 x 35 mm aproximadamente). Se realizó un drenaje quirúrgico del absceso y se envió muestra para su análisis microbiológico. El cultivo reveló el crecimiento de *Kp* con fenotipo HMV y con el mismo perfil de sensibilidad que los aislamientos encontrados en los hemocultivos. Estos resultados confirmaron el diagnóstico de bacteriemia por *Kp*-HMV asociada a absceso hepático.

Figura 1. Prueba de filancia positiva

La prueba se considera positiva cuando al levantar una colonia bacteriana con un asa microbiológica se forma un hilo de una longitud mayor o igual a 5 mm.



El paciente evolucionó favorablemente durante la internación y continuó el tratamiento antibiótico por vía oral de amoxicilina-clavulánico 1 gr. cada 8 hs durante 28 días luego del alta hospitalaria. Se realizó control por TAC abdominal al mes, observándose disminución del tamaño del absceso y se le indicó continuar la terapia antimicrobiana por 28 días más.

Los tres aislamientos de *Kp*-HMV (dos recuperados de los hemocultivos y uno del absceso hepático) se estudiaron por PCR para la detección de los cuatro marcadores genéticos de virulencia *rmpA* (6), *rmpA2* (8), *iucA* e *iroB* (3) y el serotipo capsular (10), lo que permitió caracterizar a los mismos como *Kphv* y serotipo capsular K2. La tipificación molecular por la metodología MLST (*Multilocus sequence typing*, <https://bigsd.b.pasteur.fr/klebsiella/>) confirmó que los aislamientos de *Kphv*-HMV corresponden al secuenciotipo ST375.

Discusión

La identificación del patotipo *Kphv* como agente infeccioso resulta de suma importancia en el manejo del control de infecciones, y el laboratorio de microbiología tiene gran relevancia a la hora de alertar y orientar al equipo médico (1). El cuadro clínico causado por *Kphv* suele ser

característico y con frecuencia se encuentra asociado a AHC con alta capacidad de metástasis a otros sitios distantes en pacientes sanos de la comunidad (1, 2). Una característica única de la bacteriemia por *Kphv* es la alta proporción de casos que ocurren sin una fuente infecciosa evidente. Las personas con bacteriemia por *Kphv* tienen más probabilidades de que los hemocultivos se vuelvan positivos antes de identificar o cultivar el sitio primario de infección, en comparación con los infectados con *Kpc* (2).

El presente estudio describe el primer caso de una cepa de *Kphv*-HMV del secuenciotipo ST375 (serotipo K2) asociada a AHC en nuestra región. Es importante destacar que, hasta el momento, son escasos los reportes de AHC y bacteriemia causados por cepas *Kphv* en nuestro país. Entre ellas, cepas *Kphv* ST23 y ST571, ambas del serotipo K1 (5, 6), y *Kphv* ST86 del serotipo K2 (5). En regiones no endémicas, la identificación de *Kphv* en el laboratorio debe realizarse sumando a una prueba de filancia positiva, marcadores genéticos, como los descritos en este trabajo, incluyendo *rmpA*, *rmpA2*, *iroB*, e *iucA*, así como la identificación del serotipo capsular K1 y K2, junto a un diagnóstico clínico sugestivo de este tipo de infecciones (3). Esto permitirá la detección precoz de *Kphv* (y diferenciarla de *Kpc*), alertar sobre la circulación de este patotipo hipervirulento, e incluso de cepas *Kphv* multirresistentes, cuya incidencia va creciendo gradualmente a nivel global, y así prevenir infecciones metastásicas severas por este patógeno emergente.

Actualmente, la identificación de *Kphv* constituye un desafío diagnóstico para el laboratorio de microbiología. El manejo apropiado de estos pacientes incluye la sospecha clínica temprana del cuadro; la identificación rápida de *Kphv*, involucrando la confirmación molecular de marcadores de virulencia; y el inicio de tratamiento oportuno. Esto logrará impactar significativamente en la morbimortalidad de los pacientes infectados.

Bibliografía

1. Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* - clinical and molecular perspectives. *J Intern Med.* 2020 Mar;287(3):283-300. doi: 10.1111/joim.13007.
2. Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev.* 2019 May 15;32(3): e00001-19. doi: 10.1128/CMR.00001-19.
3. Russo TA, Olson R, Fang CT, Stoesser N, Miller M, MacDonald U, et al. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2018 Aug 27;56(9): e00776-18. doi: 10.1128/JCM.00776-18.
4. Cejas D, Fernández Canigia L, Rincón Cruz G, Elena AX, Maldonado I, Gutkind GO, et al. First isolate of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 23 from the Americas. *J Clin Microbiol.* 2014 Sep;52(9):3483-5. doi: 10.1128/JCM.00726-14.
5. Rinaudo M, Marchiaro P, Nannini E, Lahitte M, Scapellato P, Nemirovsky C, Zylberman M, Vila A, Viale A, Limansky A. Caracterización molecular de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* hipermucoviscosa asociados a abscesos hepáticos. XV Congreso Argentino de Microbiología Buenos Aires Argentina. Septiembre 25-27, 2019. (Resumen 0848) ISBN 978-987-46701-5-1.
6. Vila A, Cassata A, Pagella H, Amadio C, Yeh KM, Chang FY, Siu LK. 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. doi: 10.2174/1874285801105010107.
7. Liao CH, Huang YT, Chang CY, Hsu HS, Hsueh PR. Capsular serotypes and multilocus sequence types of bacteremic *Klebsiella pneumoniae* isolates associated with different types of infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Mar;33(3):365-9. doi: 10.1007/s10096-013-1964-z.
8. Sohrabi M, Alizade Naini M, Rasekhi A, Oloomi M, Moradhaseli F, Ayoub A, et al. Emergence of K1 ST23 and K2 ST65 hypervirulent *klebsiella pneumoniae* as true pathogens with specific virulence genes in cryptogenic pyogenic liver abscesses Shiraz Iran. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Aug 9; 12:964290. doi: 10.3389/fcimb.2022.964290.
9. Lan P, Jiang Y, Zhou J, Yu Y. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021 Jun; 25:26-34. doi: 10.1016/j.jgar.2021.02.020.
10. Feizabadi MM, Raji N, Delfani S. Identification of *Klebsiella pneumoniae* K1 and K2 Capsular Types by PCR and Quellung Test. *Jundishapur J Microbiol.* 2013; 6(9): e7585. <https://doi.org/10.5812/jjm.7585>.

Cryptogenic liver abscess associated with hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST375: unusual strain in our region

Cryptogenic liver abscess (CLA) caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) is an endemic disease in Asia, and is rarely reported in Argentina. It affects healthy community members, leading to severe metastatic complications. hvKp strains predominantly belong to sequencetype ST23, capsular serotype K1, and to a lesser extent to other sequence types, K1 or K2. They usually possess plasmids carrying virulence genes involved in increased capsular production and siderophore biosynthesis. The hypermucoviscous (HMV) phenotype, together with broad antimicrobial susceptibility, is suggestive of hvKp, and the detection of genetic markers confirms it. We describe here the first report of hvKp-HMV ST375 (K2) causing CLA in this region. Rapid detection of hvKp associated with CLA allows for timely treatment, prevention of metastasis, and alerts about the global circulation of this emerging pathogen.

Keywords: hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, siderophore, liver abscess, sequencetype ST375.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>