

Domingo Fernández Vecilla^{1,2}
Cristina Aspichueta Vivanco^{1,2}
Felicitas Elena Calvo Muro^{1,2}
Lander Antón Méndez^{2,3}
José Luis Díaz de Tuesta del Arco^{1,2}

Síndrome de absceso hepático asociado a colecistitis por *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta K1 ST23

¹Servicio de microbiología y parasitología clínica. Basurto University Hospital, Bilbao (Vizcaya). Spain

²Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo (Vizcaya). Spain

³Servicio de radiodiagnóstico. Basurto University Hospital, Bilbao (Vizcaya). Spain

Article history

Received: 8 March 2022; Revision Requested: 24 April 2022; Revision Received: 23 May 2022; Accepted: 25 May 2022;

Published: 9 June 2022

Estimado Editor:

Mujer de 62 años, natural de Colombia y antecedentes médicos de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y lupus discoide sin tratamiento médico, que acudió a urgencias por cuadro de 3 días de evolución. Refería fiebre de 39°C, dolor abdominal y costal derecho con inicio 72 h antes. Presentaba tensión arterial de 118/60 mm Hg, frecuencia cardíaca de 101 lpm, 17 rpm, temperatura de 39°C y saturación de O₂ de 98 %. En la exploración física, destacaba dolor a la palpación profunda en hipocondrio derecho. En analítica de sangre se observaba una proteína C reactiva de 106 mg/L (0-5), procalcitonina de 24,8 ng/mL (0-0,5), GPT de 48 U/L (5-31), fosfatasa alcalina de 87 U/L (35-104), GGT de 73 U/L (7-42), INR de 1,4 (0,9-1,2) bilirrubina de 1,9 mg/dL (<1,2) con neutrofilia del 67% (43-65) y 7,77x10³ leucocitos (4,5-11). Se recogieron muestras para cultivo y se decidió realizar una tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso abdomino-pélvica, en la que se describían múltiples colelitiasis. Además, se observó colección hepática compatible con absceso infeccioso de hasta 6,7 cm (figura 1), junto con otra pequeña colección de hasta 2 cm en segmento 8 y signos inflamatorios compatibles con peritonitis. Una hora después de su llegada a urgencias la paciente recibió una dosis intravenosa mediante piperacilina/tazobactam (4 g/0,5 g) y fue ingresada ante diagnóstico de colecistitis aguda complicada con absceso hepático (clasificación de gravedad de colecistitis aguda grado II según las guías de Tokyo). Se decidió colecistectomía por vía laparoscópica (cálculo enclavado en infundíbulo) y punción de colección tabicada de 6,7 cm. Durante la intervención, se halló cirrosis macronodular en hígado no conocida previamente. En el informe de anatomía patológica se describió pieza de colecistectomía de 12,5 x 4 x 3 cm, en cuyo interior se identificó contenido biliar y múltiples litiasis

que medían entre 1 y 2,5 cm, con pared de 0,2 cm y mucosa de coloración pardo clara. Microscópicamente, el epitelio columnar estaba conservado con infiltrado inflamatorio agudo y crónico subepitelial.

Tanto en muestra de hemocultivo como en la procedente del absceso hepático se aisló *Klebsiella pneumoniae*. La susceptibilidad antimicrobiana fue estudiada mediante la técnica disco difusión en agar Mueller-Hinton (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) y mediante el panel automatizado ID/NMIC 503 del sistema BD™ Phoenix (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). El aislado sólo presentaba resistencia a ampicilina.

Se realizó "String test" para predecir el fenotipo hipermucoviscoso dada la apariencia macroscópica de la cepa en los cultivos y el tipo de cuadro invasivo, resultando positivo. La cepa procedente del hemocultivo fue enviada para estudios complementarios al "Centro Nacional de Microbiología" (Instituto de Salud Carlos III). Realizaron secuenciación genómica completa, que confirmó la ausencia de mecanismos de resistencia y que pertenecía al serotipo capsular K1 y MLST 23 (tipificación multilocus de secuencias, útil en epidemiología molecular para filiación de brotes). Además, la cepa poseía genes de virulencia característicos del patotipo hipervirulento de *K. pneumoniae* como *rmpA* y *rmpA2* (regulador del fenotipo mucoide A, responsable de la hipermucoviscosidad de la cepa), lucABCD-iutA (que forman el complejo operón de la aerobactina, sideróforo) e iroBCN (perteneciente al cluster de genes de salmochelina, sideróforo), localizados en plásmidos.

Durante su hospitalización continuó con piperacilina/tazobactam (4 g/0,5 g cada 6 h IV), y evolucionó de manera favorable desde el punto de vista analítico y clínico (afebril y disminución de proteína C reactiva de 106 mg/L a 80 mg/L), pero a los 6 días decidió alta voluntaria sin tratamiento alguno tras episodio delirante.

Acudió de nuevo a urgencias 3 días después por aumento de perímetro abdominal y salida abundante de líquido ascítico a través de herida quirúrgica. En TC abdominal se observó co-

Correspondencia:

Domingo Fernández Vecilla

Servicio de microbiología y parasitología clínica, Basurto University Hospital. 18 Avenida Montevideo, Gurtubay pavilion, 3rd floor 48013, Bilbao (Vizcaya). Spain

E-mail: domingofvec@gmail.com

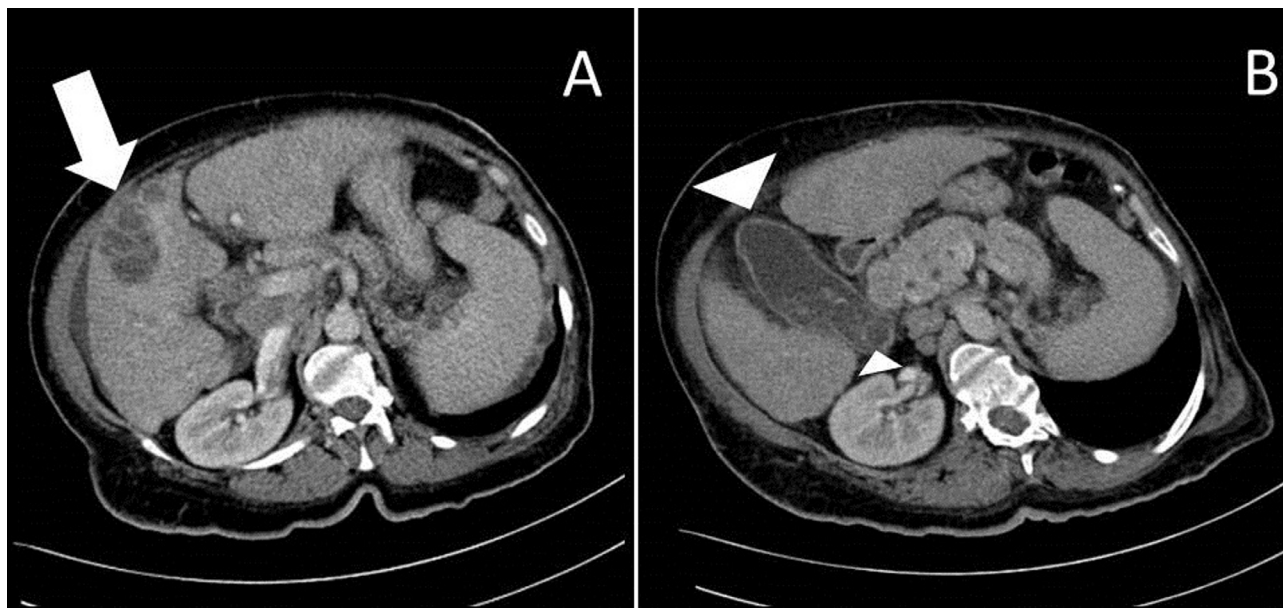


Figura 1 | Imágenes axiales de TC- abdominopélvico con contraste intravenoso.

Figura 1A: se aprecia una colección multiquistica con realce periférico dentro del segmento IV hepático (flecha). Muestra el aspecto característico en «racimo de uvas» de un absceso hepático.

Figura 1B: Agrandamiento difuso y engrosamiento de la pared hipodensa de la vesícula biliar (punta de flecha grande) con acúmulo de grasa periférica y realce de la mucosa, compatible con colecistitis. En su interior se aprecian múltiples nódulos hipodensos subcentimétricos compatibles con cálculos biliares (pequeña punta de flecha).

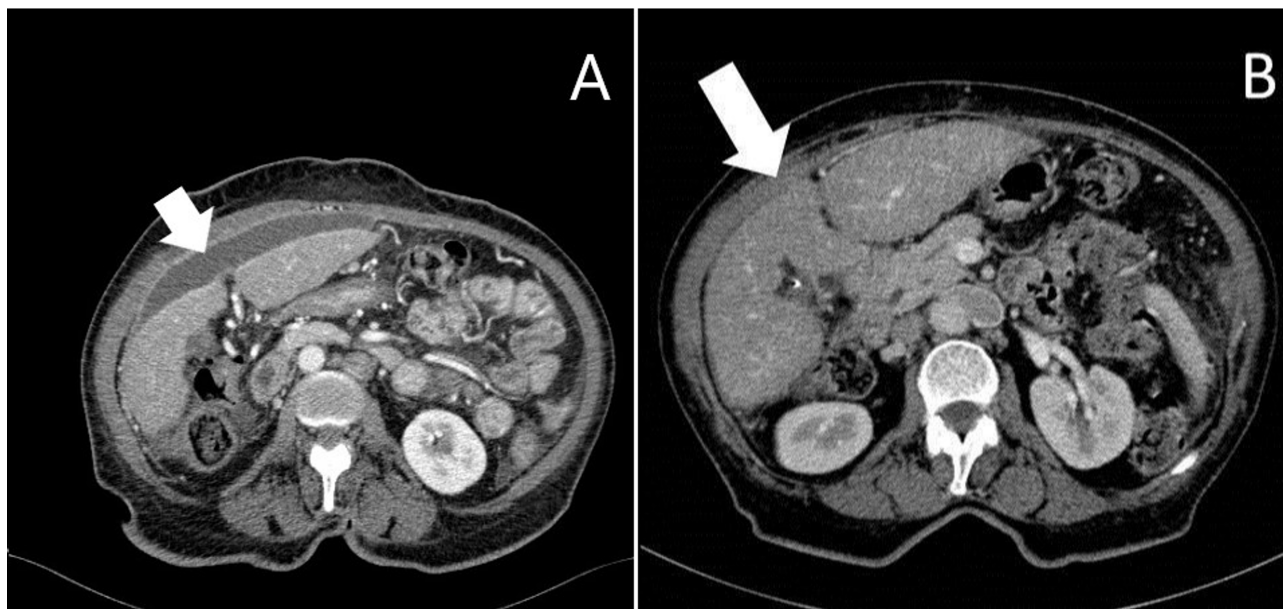


Figura 2 | Imágenes axiales de TC- abdominopélvico con contraste intravenoso.

Figura 2A: se observa colección flemonosa que ha aumentado respecto a estudio previo con zona nodular con mayor captación de contraste de unos 6 x 4 x 12 cm (flecha blanca).

Figura 2B: resolución completa del absceso hepático, con aspecto normal del segmento IV (flecha en imagen B).

lección lobulada residual de 2 x 2 cm, moderada cantidad de líquido ascítico y signos de peritonitis. En analítica de sangre destacaba proteína C reactiva de 231 mg/L y $20,3 \times 10^3$ leucocitos, siendo ingresada por descompensación ascítica con piperacilina/tazobactam como tratamiento intravenoso (4/0.5 g cada 6 h). Se realizó ecografía para realizar paracentesis diagnóstica pero no se observó ascitis a través de esta técnica. La paciente continuó con dolor moderado, febrícula (37,5°C) e hipotensión (88/40 mm Hg) tras 7 días de hospitalización y con salida de líquido seroso a través de herida quirúrgica. Se realizó cierre por segunda intención de herida quirúrgica. En TC de control (figura 2A), se observó colección flemonosa que había aumentado respecto estudio previo de unos 6 x 4 x 12 cm, que se acompañaba de colecciones perihepáticas (una en cúpula de 5 x 0,8 cm y otra subcapsular de 1,9 x 17 cm en los segmentos IV B y V). Se intentó realizar drenaje de la colección subcapsular tabicada con salida de líquido ascítico que se envió al laboratorio de microbiología (10-25 leucocitos por campo) con cultivos negativos y administración de uroquinasa (16 días después de la cirugía y el drenaje de la primera colección). En este momento se decidió escalada antibiótica a meropenem (1 g cada 8 h IV).

Después de 7 días los valores analíticos disminuyeron (proteína C reactiva 5,6 mg/L y leucocitos de $5,6 \times 10^3$) realizándose otro TC que mostró reducción del tamaño de la colección perihepática (figura 2B) con desescalada antibiótica a piperacilina-tazobactam (4 g/0,5 g cada 6 h IV) y mejoría clínica. La paciente decidió alta voluntaria tres semanas después del inicio del cuadro con ciprofloxacino (500 mg cada 12 h durante 2 semanas por vía oral) como terapia secuencial antibiótica con clasificación Child-Pugh B, siendo derivada a las consultas de hepatología para control estricto.

Las infecciones por el patotipo de *K. pneumoniae* hipervirulento (hvKp) presentan mayor virulencia y causan con mayor frecuencia enfermedad invasiva que las cepas clásicas. Se describió por primera vez en la década de los 80 en Asia, donde se considera enfermedad endémica actualmente [1].

El factor de virulencia que define a este tipo de cepas es la elevada producción de polisacárido capsular, que les confiere la propiedad de hiper mucoviscosidad y resistencia a la opsonofagocitosis del suero humano [2]. Esta característica puede estar codificada en cromosomas como el gen *magA* (gen A asociado a la mucoviscosidad, perteneciente a un clúster específico del serotipo capsular K1) o en plásmidos como el gen *rmpA/rmpA2* (regulador del fenotipo mucóide). Otros factores de virulencia son la producción de sideróforos (que aumentan la supervivencia bacteriana como aerobactina o salmochelina, siendo característicos de estas cepas). El "String test" permite predecir en la mayoría de los casos la asociación de los aislados con la hipervirulencia, aunque en un pequeño porcentaje esto podría no ocurrir así. De modo que Li G et al sugieren que sería más eficiente utilizar tanto el "String test" como la detección del gen de virulencia *rmpA* y/o sideróforos para poder detectar todas las cepas hvKp [3].

La cepa del caso pertenecía al grupo clonal ST23, cono-

cido por presentar algunas cepas multirresistentes y causa de infección nosocomial, pero en nuestro caso la cepa estudiada era sensible a todos los antibióticos testados [4,5]. De todos los serotipos capsulares descritos en *K. pneumoniae*, la mayoría de casos son producidos por los serotipos capsulares K1 y K2. El síndrome de absceso hepático asociado a infección diseminada o metastásica como endoftalmitis, meningitis o absceso cerebral se antoja como una de las entidades clínicas más características, endémica en Asia [1,6]. Otros cuadros diferentes como neumonías complicadas con cavitaciones/necrotizantes o con empiema, abscesos (hepáticos, prostáticos, cerebrales o esplénicos, entre otros), colecistitis/colangitis también se han visto asociados a hvKp [7,8]. En nuestra institución recientemente hemos podido filiar este patotipo en un caso de neumonía cavitada asociado a bacteriemia y en otro de neumonía necrotizante.

La diabetes mellitus, los catéteres y la enfermedad hepatobiliar previa son un factor de riesgo para el desarrollo de estas infecciones, aunque puede ocurrir también en pacientes previamente sanos [9]. Precisamente nuestra paciente presentaba tanto diabetes mellitus tipo 2 como cirrosis macronodular. El tratamiento de estas infecciones consiste en antibioterapia dirigida durante 4-6 semanas junto con el control del foco mediante el drenaje de las colecciones [10]. En el caso que presentamos la paciente presentó una recidiva de los abscesos hepáticos a pesar del primer drenaje realizado. La existencia de otros focos de infección en forma de abscesos más pequeños que no fueron drenados, la insuficiente duración del tratamiento antibiótico y las características del fenotipo hipervirulento de *K. pneumoniae* (factores de virulencia que permiten una mayor supervivencia de la cepa y más facilidad para producir cuadros invasivos) pueden ser la causa de esta recidiva.

En situaciones complejas como cepas extremadamente resistentes o dificultad de los antibióticos para alcanzar el sitio de infección se podrían utilizar terapias diferentes y/o adyuvantes al tratamiento tradicional como es el caso de la inmunización pasiva o activa mediante anticuerpos monoclonales o vacunas o el uso de terapias con bacteriófagos [11,12].

Como conclusión, las infecciones por el patotipo hvKp suponen cada vez un problema mayor a nivel mundial. La detección y el tratamiento precoz son puntos clave para evitar la diseminación de estas cepas y con ello, evitar la diseminación de resistencias antibióticas, plásmidos de virulencia y consecuencia fatales en todo tipo de pacientes. El avance de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas es clave y requiere de una colaboración entre los clínicos y los laboratorios.

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liu YC, Cheng DL, Lin CL. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. *Arch Intern Med* 1986; 146:1913-6. Doi: 10.1001/archinte.1986.00360220057011.
2. Alvarez D, Merino S, Tomás JM, Benedí VJ, Albertí S. Capsular polysaccharide is a major complement resistance factor in lipopolysaccharide O side chain-deficient *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *Infect Immun*. 2000 Feb;68(2):953-5. doi: 10.1128/IAI.68.2.953-955.2000.
3. Li G, Sun S, Zhao ZY, Sun Y. The pathogenicity of *ompA* or aerobactin-positive *Klebsiella pneumoniae* in infected mice. *J Int Med Res*. 2019;47:4344-4352. doi:10.1177/0300060519863544
4. Shankar C, Jacob JJ, Vasudevan K, Biswas R, Manesh A, Sethuvel DPM, Varughese S, Biswas I, Veeraraghavan B. Emergence of Multidrug Resistant Hypervirulent ST23 *Klebsiella pneumoniae*: Multidrug Resistant Plasmid Acquisition Drives Evolution. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 20;10:575289. doi: 10.3389/fcimb.2020.575289.
5. Liu BT, Su WQ. Whole genome sequencing of NDM-1-producing serotype K1 ST23 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in China. *J Med Microbiol*. 2019 Jun;68(6):866-873. doi: 10.1099/jmm.0.000996.
6. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2012 Nov;12(11):881-7. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70205-0.
7. Evangelista V, Gonçalves CV, Almeida R, Henriques C, Baptista AM, da Graça JP, Araújo JL. *Klebsiella pneumoniae* Invasive Syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2018 Mar 21;5(3):000800. doi: 10.12890/2018_000800.
8. Lee HC, Chuang YC, Yu WL, Lee NY, Chang CM, Ko NY, et al. Clinical implications of hypermucoviscosity phenotype in *Klebsiella pneumoniae* isolates: association with invasive syndrome in patients with community-acquired bacteraemia. *J Intern Med*. 2006;259:606-14. Doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01641.x.
9. Tsay R, Siu LK, Fung C, Chang F. Characteristics of Bacteremia Between Community-Acquired and Nosocomial *Klebsiella pneumoniae* Infection: Risk Factor for Mortality and the Impact of Capsular Serotypes as a Herald for Community-Acquired Infection. *Arch Intern Med*. 2002;162(9):1021-1027. doi:10.1001/archinte.162.9.1021
10. Jun JB. *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess. *Infect Chemother*. 2018 Sep;50(3):210-218. doi: 10.3947/ic.2018.50.3.210.
11. Feldman MF, Mayer Bridwell AE, Scott NE, et al. A promising bioconjugate vaccine against hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(37):18655-18663. doi:10.1073/pnas.1907833116
12. Pertics BZ, Cox A, Nyúl A, Szamek N, Kovács T, Schneider G. Isolation and Characterization of a Novel Lytic Bacteriophage against the K2 Capsule-Expressing Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Strain 52145, and Identification of Its Functional Depolymerase. *Microorganisms*. 2021 Mar 21;9(3):650. doi: 10.3390/microorganisms9030650.