

# *Corynebacterium kroppenstedtii* y patología mamaria

► Flavia Amalfa<sup>1a\*</sup>, Andrea Volpini Crespo<sup>2b</sup>, Noelia Flores<sup>3b</sup>, Carlos Molina<sup>4b</sup>, Miguel Yaniuk<sup>5b</sup>, Juan Stupka<sup>6a</sup>

- 
- <sup>1</sup> Bioquímica, Especialista en Microbiología.
  - <sup>2</sup> Médica Residente en Ginecología y Obstetricia.
  - <sup>3</sup> Tocoginecóloga y Mastóloga.
  - <sup>4</sup> Médico, Especialista en Ginecología y Mastología.
  - <sup>5</sup> Médico, Especialista en Cirugía General y Patología Mamaria.
  - <sup>6</sup> Bioquímico, Magister en Microbiología Molecular.

<sup>a</sup> Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero". Área Bacteriología, Servicio de Laboratorio. Av. Varela 1301. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

<sup>b</sup> Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero". Servicio de Tocoginecología.

\* Autora para correspondencia.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

## Resumen

*Corynebacterium kroppenstedtii* es un bacilo gram positivo corineforme lipofílico, poco frecuente en la clínica humana. Forma parte de la microbiota cutánea de los seres humanos y, por esta razón, su interpretación clínica es compleja. La mastitis granulomatosa es una enfermedad inflamatoria de origen incierto con baja incidencia. Se presentan dos casos clínicos en los que se describe la asociación de *C. kroppenstedtii* con mastitis granulomatosa. El tejido mamario es rico en lípidos. El carácter lipofílico de este microorganismo podría explicar su presencia en dicho tejido.

**Palabras clave:** Mastitis granulomatosa; *Corynebacterium kroppenstedtii*; Abscesos mamarios

## *Corynebacterium kroppenstedtii* and breast pathology

### Abstract

*Corynebacterium kroppenstedtii* is a rare lipophilic coryneform gram-positive bacillus. It is part of the human skin microbiota and, for this reason, its clinical interpretation is complex. Granulomatous mastitis is an inflammatory disease of uncertain origin with a low incidence. The association of *C. kroppenstedtii* with granulomatous mastitis was described in two clinical case reports. The lipophilic characteristics of this microorganism explains why it can be found in lipid-rich breast tissue.

**Keywords:** Granulomatous mastitis; *Corynebacterium kroppenstedtii*; Breast abscesses

## *Corynebacterium kroppenstedtii* e patologia mamária

### Resumo

*Corynebacterium kroppenstedtii* é um bacilo gram-positivo corineforme lipofílico pouco frequente. Faz parte da microbiota do seres humanos, por isso sua interpretação clínica é complexa. A mastite granulomatosa é uma doença inflamatória de origem incerta com baixa incidência. Foram apresentados dois casos clínicos nos quais é descrita a associação de *C. kroppenstedtii* com mastite granulomatosa. O tecido mamário é rico em lipídios. O caráter lipofílico desse microrganismo pode explicar sua presença em tal tecido.

**Palavras-chave:** Mastite granulomatosa; *Corynebacterium kroppenstedtii*; Abscessos mamários

## Introducción

*Corynebacterium kroppenstedtii* es un bacilo gram positivo corineforme lipofílico de aislamiento poco frecuente.

Esta bacteria es catalasa positiva e inmóvil. Sus colonias son grisáceas, translúcidas y puntiformes (<0,5 mm). En la coloración de Gram se observan bacilos gram positivos irregulares en empalizada y no ramificados (1) (2).

Su identificación por métodos fenotípicos puede ser compleja dado el carácter lipofílico del microorganismo y el inóculo necesario para obtener pruebas bioquímicas confiables puede ser insuficiente. Dentro de las pruebas bioquímicas se destacan: producción de ácido a partir de glucosa y sacarosa, prueba de la pirazinamida positiva e hidrólisis de la esculina (1) (2).

Los métodos como la espectrometría de masas permiten, en cambio, una fácil y rápida identificación de este microorganismo.

*C. kroppenstedtii* forma parte de la microbiota cutánea de los seres humanos y, por esta razón, es compleja su interpretación clínica. El diagnóstico microbiológico suele ser un desafío, dado su crecimiento dificultoso en los medios de cultivo de rutina (1).

*C. kroppenstedtii* se describió por primera vez en 1998 a partir de una muestra de esputo en un paciente con patología pulmonar (3). Si bien también se aisló de biopsias de pulmón, sangre y vegetación valvular, la mayoría de los aislamientos correspondieron a muestras de pus y biopsias de abscesos mamarios y de mastitis granulomatosa crónica (3).

El rol de este microorganismo como causa o factor de complicación de la mastitis granulomatosa ha sido demostrado por varios autores (4) (5).

Los granulomas mamarios se han asociado generalmente con tuberculosis, sarcoidosis, infecciones fúngicas y granulomatosis de Wegener. Sin embargo, en el año 2002 la infección por *C. kroppenstedtii* como agente causal ganó notoriedad por detectarse en más del 40% de las mujeres con esta patología en la Polinesia (4).

La mastitis granulomatosa es una enfermedad inflamatoria de origen incierto con baja incidencia, descrita inicialmente por Kessler y Wolloch en 1972. El hallazgo clínico más frecuente es el de una masa en la mama, unilateral de tipo inflamatorio y que generalmente afecta a mujeres jóvenes en edad reproductiva.

La enfermedad puede volverse crónica y desfigurante y puede confundirse con un tumor (6).

Los microorganismos se encuentran con frecuencia en muestras histológicas de tejidos mamarios y en mastitis granulomatosa, rodeados de una reacción inflamatoria granulomatosa (1).

Existe también una asociación entre *C. kroppenstedtii* y mastitis granulomatosa, especialmente en mujeres bajo tratamiento con antipsicóticos. Estas drogas inducen un aumento de la prolactina y en consecuencia una estasis

de los ductos mamarios que producen un estancamiento de leche (7) (8).

Las características lipofílicas de *C. kroppenstedtii* explican por qué puede encontrarse en el tejido mamario, que es rico en lípidos (5).

Es importante un diagnóstico preciso y oportuno de la mastitis granulomatosa por *C. kroppenstedtii*, debido a que los tratamientos empíricos a menudo son ineficaces, ya que muchos antibióticos son hidrófilos y se distribuyen mal en entornos ricos en lípidos como la mama y, sobre todo, para excluir procesos de malignidad (9).

Los antimicrobianos de elección en el tratamiento de abscesos mamarios y mastitis granulomatosa por este microorganismo son doxiciclina o trimetoprima sulfametoxazol, claritromicina y rifampicina. Es importante recalcar que se informaron fracasos de tratamientos con el uso de antibióticos beta-lactámicos (9).

Cuando el tratamiento antimicrobiano no es efectivo es necesario drenar el absceso. La utilización de corticoides como betametasona intramuscular o prednisona vía oral pueden reducir el desarrollo de la enfermedad granulomatosa (9).

Para evaluar la sensibilidad se recomienda ensayar los antimicrobianos por el método de microdilución en caldo Mueller Hinton ajustado en cationes, con el agregado de sangre lisada de caballo al 2-5%. Se describió resistencia a penicilina, imipenem, eritromicina y clindamicina (1) (9).

El objetivo de este trabajo fue presentar dos casos clínicos de infecciones mamarias asociadas con *C. kroppenstedtii*.

### Caso clínico 1

Una paciente de sexo femenino de 31 años fue admitida en el hospital derivada de un centro de atención primario por presentar un nódulo palpable en la mama derecha. En el examen clínico presentó un nódulo en H6 de la mama, de 3 x 2 cm y, adyacente, un nódulo en H5 de 2 x 1 cm, afebril. Se indicó mamografía y ecografía mamaria y axilar.

Se realizó drenaje, biopsia *core* bajo visión ecográfica y se obtuvo material para cultivo y anatomía patológica.

La coloración de Gram del material remitido tenía abundantes leucocitos y bacilos gram positivos.

Luego de 72 horas de incubación, desarrollaron en agar chocolate y agar sangre colonias pequeñas (<0,5 mm de diámetro) grisáceas y opacas de un único germen. El microorganismo fue identificado como *C. kroppenstedtii* por espectrometría de masas (Fig. 1).

En la coloración de Ziehl Neelsen no se evidenciaron bacilos ácido alcohol resistentes. El cultivo en anaerobiosis fue negativo.

La anatomía patológica evidenció un proceso inflamatorio abscedado, ácinos y conductos mamarios rodeados por densos infiltrados inflamatorios compuestos de leucocitos mononucleares y polimorfonucleares

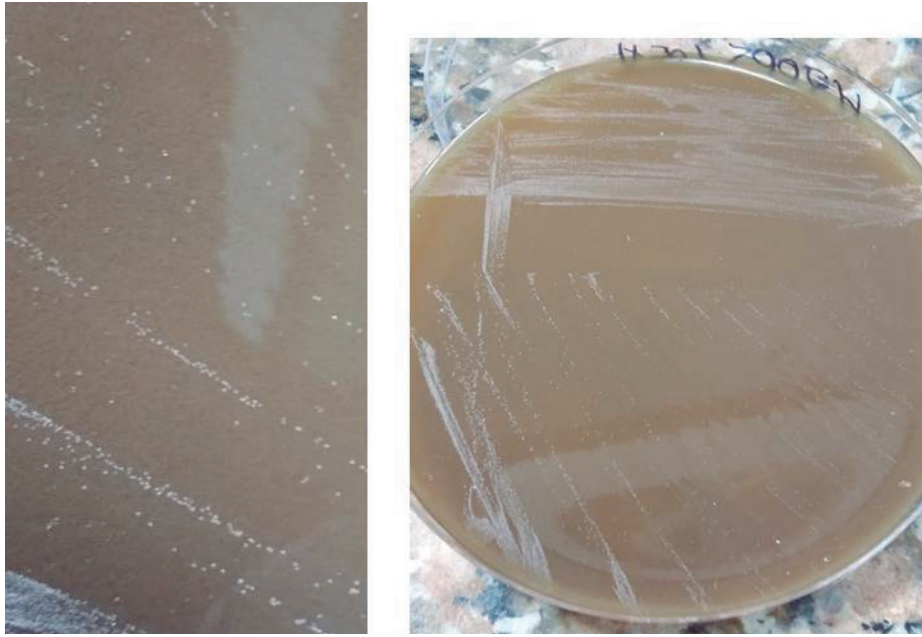


Fig. 1. Colonias de *Corynebacterium kroppenstedtii* en agar chocolate.

compatible con mastitis crónica activa y ausencia de células atípicas.

Se indicó cefalexina y control. La paciente evolucionó favorablemente.

## Caso clínico 2

Una paciente de sexo femenino de 42 años consultó por presentar un absceso en la mama izquierda. Se diagnosticó como mastitis no puerperal.

Se realizó una biopsia *core* bajo visión ecográfica. Se drenó el absceso y se obtuvo material para cultivo y anatomía patológica.

La coloración de Gram del material remitido evidenció solamente abundantes leucocitos.

Luego de 72 horas de incubación, desarrollaron en agar chocolate y agar sangre colonias pequeñas (<0,5 mm de diámetro) grisáceas y opacas de un único germen. El microorganismo fue identificado como *C. kroppenstedtii* por espectrometría de masas. El cultivo en anaerobiosis fue negativo.

En la coloración de Ziehl Neelsen no se observaron bacilos ácido alcohol resistentes.

La anatomía patológica evidenció un granuloma crónico activo angiohiperplásico con células gigantes multinucleadas y focos de abscedación, vinculable a un trayecto fistuloso y a la presencia de galactoforitis crónica.

En la tomografía se evidenció un engrosamiento de los planos tegumentarios sobre la mama izquierda sin adenomegalias mediastinales ni axilares.

Se indicó tratamiento con trimetoprima-sulfametoxa-

zol, clindamicina y corticoides. Se diagnosticó como granuloma crónico y actualmente continúa con seguimiento clínico.

## Materiales y Métodos

### Datos de los pacientes

Con el objetivo de extraer datos clínicos y epidemiológicos relevantes se revisaron las historias clínicas de las pacientes en los archivos pertenecientes al Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero".

La identidad de las pacientes fue preservada.

### Procesamiento de las muestras

Todas las muestras se obtuvieron por punción aspiración, se realizó coloración de Gram, de Ziehl Neelsen y se sembraron en agar sangre de carnero al 5% y agar chocolate incubados a 37 °C en atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub>, caldo tioglicolato incubado a 37 °C en atmósfera normal y agar chocolate incubado en atmósfera anaeróbica a 37 °C.

### Identificación

En forma preliminar se realizó la prueba de catalasa y la coloración de Gram a partir de su desarrollo en medio líquido para observar su morfología.

La identificación final del microorganismo se realizó en ambos casos por espectrometría de masas (MALDI

TOF MS) con Vitek MS® (BioMérieux, Argentina) según las indicaciones del fabricante. Se obtuvieron resultados con un 99,9% de confianza.

## Discusión y Conclusiones

El diagnóstico diferencial de esta patología con otros procesos granulomatosos es de suma importancia para abordar un correcto tratamiento. Por este motivo es crucial tener en cuenta el diagnóstico microbiológico mediante la toma de muestra para cultivo por parte del médico.

De igual modo, los microbiólogos deben estar alertas frente a un cultivo de punción de absceso mamario, sobre todo si en la coloración de Gram se observan bacilos gram positivos y desarrollan colonias con las características descritas en este estudio. Es importante también prolongar el tiempo de incubación de los medios de cultivo primario hasta 7 días.

La utilización de pruebas bioquímicas convencionales, como la hidrólisis de la esculina adicionada con Tween, pueden aportar una aproximación en la identificación de este microorganismo diferenciándolo de otras especies de *Corynebacterium*. Sin embargo, cabe destacar la importancia de las nuevas metodologías de identificación rápida, como la espectrometría de masas. Este tipo de técnicas permitirá aumentar el número de aislamientos de *C. kroppenstedtii* y su correlación con granulomas mamarios.

Si bien en este trabajo no se pudieron conservar los aislados para determinar la sensibilidad antimicrobiana, es de suma importancia contar con este dato para dirigir correctamente el tratamiento y determinar los mecanismos de resistencia involucrados.

Se destaca el uso de antibióticos que penetren correctamente los tejidos debido a la naturaleza lipofílica de este microorganismo. En el caso clínico I la paciente fue tratada con un antibiótico que no es de elección, sin embargo hubo evolución favorable; esto podría deberse al drenaje del nódulo.

Este trabajo aporta evidencia sobre la asociación de este microorganismo con la mastitis granulomatosa en coincidencia con varios autores; asimismo son necesarios más estudios clínicos e histopatológicos para aclarar su papel en esta enfermedad (3) (4) (5) (10) (11).

Es necesario profundizar el conocimiento de la ecología de este microorganismo, sus características fisiológicas y de los aislamientos específicos de granulomas mamarios para determinar los mecanismos aún desconocidos que le aportan capacidad patogénica.

## Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

## Correspondencia

Bioq. FLAVIA AMALFA

Correo electrónico: flaviamalfa@hotmail.com

## Referencias bibliográficas

1. Tauch A, Fernandez Natal I, Soriano F. A microbiological and clinical review on *Corynebacterium kroppenstedtii*. Int J Infect Dis 2016; 48: 38-9.
2. Porte L, Weitzel T. *Corynebacterium kroppenstedtii*. Rev Chilena Infectol 2012 Dec; 29 (6): 655-6.
3. Collins MD, Falsen E, Akervall E, Sjoden B, Alvarez A. *Corynebacterium kroppenstedtii* sp. nov., a novel corynebacterium that does not contain mycolic acids. Int J Syst Bacteriol 1998; 48: 1449-54.
4. Paviour S, Musaad S, Roberts S, Taylor G, Taylor S, Keith Shore K, *et al.* *Corynebacterium* species isolated from patients with mastitis. Clin Infect Dis 2002; 35: 1434-40.
5. Johnson M, Leal S, Plongla R, Leone P, Gilligan P. Recurrent granulomatous mastitis due to *Corynebacterium kroppenstedtii*. J Clin Microbiol 2016; 54: 1938-41.
6. Jiménez M, Melero López R. Mastitis granulomatosa. Clin Invest Gin Obst 2015; 42 (3): 141-4.
7. Wong S, Poon R, Chen JHK, Tse H, Lo JYC, Ng TK. *Corynebacterium kroppenstedtii* is an emerging cause of mastitis especially in patients with psychiatric illness on antipsychotic medication. Open Forum Infect Dis 2017 May 6; 4 (2):1-4.
8. Kutsuna S, Mezaki K, Nagamatsu M, Kunimatsu J, Yamamoto K, Fujiya Y. Two cases of granulomatous mastitis caused by *Corynebacterium kroppenstedtii* infection in nulliparous young women with hyperprolactinemia. Intern Med 2015; 54 (14): 1815-8.
9. Dobinson HC, Anderson TP, Chambers ST, Doogue MP, Seaward L, Werno AM. Antimicrobial treatment options for granulomatous mastitis caused by *Corynebacterium* species. J Clin Microbiol 2015 Sep; 53 (9): 2895-9.
10. Sánchez Eluchán N, Barberis C, Cittadini R, Ozuna Villca A, Veiga MF, Vilches V, *et al.* Infecciones mamarias por *Corynebacterium kroppenstedtii*: comunicación de 4 casos. Rev Argent Microbiol 2019; 439: 1-5.
11. Saraiya N, Corpuz M. *Corynebacterium kroppenstedtii*: a challenging culprit in breast abscesses and granulomatous mastitis. Curr Opin Obstet Gynecol 2019; 31: 325-32.

**Recibido: 10 de diciembre de 2020**

**Aprobado: 3 de junio de 2021**