

Staphylococcus aureus sensible a meticilina, productor de leucocidina de Pantón Valentine. A propósito de dos casos pediátricos de infección osteoarticular

Panton-Valentine leukocidin toxin associated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection: a report of two pediatric cases

Marcela Zúñiga^{1,2}, Stephanía Passalacqua¹, Dona Benadof³, Natalia Conca⁴ y Mirta Acuña²

¹Programa de Subespecialidad en Infectología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Hospital Roberto del Río, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Laboratorio de Microbiología, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile.

⁴Hospital Luis Calvo Mackenna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 13 de julio de 2020 / Aceptado: 4 de marzo de 2020

Resumen

Staphylococcus aureus coloniza la nasofaringe en un tercio de los individuos sanos y además es causante de infecciones graves en pediatría, como endocarditis, neumonía e infecciones osteoarticulares. Posee varios mecanismos de virulencia, siendo la leucocidina de Pantón Valentine (LPV) uno de ellos, una exotoxina que causa muerte celular. Su producción está comúnmente relacionada con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) e infecciones pulmonares y musculoesqueléticas graves. Sin embargo, la producción de LPV no es exclusiva de SARM. Se presentan dos casos clínicos de pacientes con infección por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina productora de esta exotoxina.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*; leucocidina Pantón Valentine; infecciones osteoarticulares.

Abstract

Staphylococcus aureus colonizes the nasopharynx in one third of healthy individuals and is also responsible for several infections in pediatrics such as endocarditis, pneumonia and osteoarticular infections. It has several virulence mechanisms, such as Panton Valentine leukocidin (PVL), which is an exotoxin that causes cell death. It is commonly related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and more serious pulmonary and musculoskeletal infections. However, PVL is not exclusive to MRSA. Two clinical cases of patients with infection by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* producing this exotoxin are presented.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; Panton Valentine leukocidin; osteomyelitis.

Introducción

Staphylococcus aureus causa infecciones de piel y tejidos blandos, endocarditis, neumonía, osteomielitis y artritis séptica¹. Puede colonizar la nasofaringe hasta en un tercio de los individuos sanos no institucionalizados^{2,3}. Dentro de sus factores de virulencia, se encuentra la leucocidina de Pantón Valentine (LPV), una exotoxina codificada por los genes *lukF-PV* y *lukS-PV* y transmitida mediante expansión clonal y transferencia horizontal^{1,4,5}. Se une a la membrana de

neutrófilos y monocitos^{6,7}, pudiendo llevar a la muerte celular por lisis o apoptosis⁶. También puede actuar como superantígeno y gatillar una respuesta inmune masiva⁸. Estos genes se encuentran en 77 a 100% de las cepas de *S. aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad (SARM-AC)⁹ y sólo en una pequeña proporción de *S. aureus* sensibles a meticilina^{4,10}.

Con el objetivo de alertar a los pediatras e infectólogos, damos a conocer dos casos clínicos de pacientes con infección por *S. aureus* sensibles a meticilina con presencia del gen para LPV.

Correspondencia a:

Marcela Zúñiga C.
marcela.zuniga@gmail.com

Caso clínico 1

Escolar varón de 11 años, previamente sano, con historia de una semana de evolución de dolor en la extremidad inferior izquierda, posterior a una herida cortante. Consultó por edema, calor local, eritema e impotencia funcional en la pierna izquierda, sin fiebre. De los exámenes destacaba un recuento de leucocitos normal, con una PCR 301mg/l. Se realizó un aseo quirúrgico de la herida, donde se aspiró secreción hemopurulenta. La biopsia ósea fue compatible con una osteomielitis de la tibia proximal izquierda. Se inició cloxacilina 200 mg/kg/día i.v., previa toma de hemocultivos y cultivos de la secreción, identificándose *S. aureus* sensible a meticilina. El ecocardiograma no mostró vegetaciones, la serología VIH fue no reactiva y los niveles de inmunoglobulinas eran normales. El cintigrama óseo informó actividad osteoblástica en la tibia y cadera izquierda. Por persistencia de secreción purulenta se realizaron cuatro aseos quirúrgicos con cultivos de herida positivos a *S. aureus*. Presentó fiebre por seis días en total, asociándose clindamicina a la terapia. Se derivó la cepa al Instituto de Salud Pública (ISP) por sospecha de producción de LPV, la que resultó positiva. Evolucionó en buenas condiciones, con recuperación total de movilidad y sin secuelas, completando tres meses de cloxacilina y cuatro semanas de clindamicina.

Caso clínico 2

Varón de 14 años, previamente sano, que dos semanas previo a consultar sufrió un golpe en el brazo derecho mientras jugaba fútbol. Evolucionó con dolor, calor local y aumento de volumen en la zona. Consultó en el servicio de urgencia febril, decaído y taquicárdico. Se internó con el diagnóstico de una celulitis del brazo derecho. Tras la toma de hemocultivos, se inició penicilina 200.000 UI/kg/día i.v. y cloxacilina 200 mg/kg/día i.v. Evolucionó con un shock séptico por lo que se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos, requiriendo ventilación mecánica y aminas vasoactivas. Se informó un hemocultivo positivo para *S. aureus* sensible a meticilina, manteniéndose sólo con cloxacilina. Por un aumento del edema local asociado a dolor se realizó una ecografía con estudio doppler del brazo afectado que mostró una trombosis de las venas braquial, subclavia proximal y basilíca. En la radiografía de tórax presentaba imágenes nodulares sugerentes de trombos sépticos en el pulmón. Evolucionó con un síndrome compartimental, por lo que se realizó una fasciotomía de mano, antebrazo y brazo. Persistió febril por nueve días en total, con PCR elevada, pese a la negativización de hemocultivos a las 48 h, por lo que se decidió asociar rifampicina 600 mg al día. El cintigrama óseo descartó otro foco y la ecocardiografía fue normal. El ISP informó la presencia del gen de LPV mediante RPC. Recibió un total de seis semanas de terapia antimicrobiana: cuatro semanas con cloxacilina i.v., 14 días de rifampicina asociada y dos semanas de monoterapia con cefadroxilo, con recuperación funcional al mes del alta.

Discusión

La LPV es una exotoxina con un rol en la transmisibilidad y virulencia de *S. aureus*^{4,11}, asociada a neumonías e infecciones de piel necrosantes graves^{9,11-13}. Se ha descrito con frecuencia en infecciones por SAMR-AC^{1,4}, y cada vez más en *S. aureus* sensible a meticilina, incluyendo Latinoamérica^{14,15}.

En los E.U.A, *S. aureus* productor de LPV son un problema en aumento, particularmente asociado al clon de SARM, USA300¹⁶. En contraste, en Inglaterra las infecciones de piel por cepas con LPV son menos de 5%^{8,15,17}, debido a que el clon USA300 es infrecuente y la toxina está mayoritariamente asociada a *S. aureus* sensible⁸. En Chile, según el informe del ISP en el período 2012-2016, sólo 29,4% de los SAMR-AC resultaron positivos a LPV¹⁸, al igual que lo observado en una serie de casos pediátricos¹⁹. De manera rutinaria, no se realiza la búsqueda del gen de LPV en cepas sensibles a meticilina, aunque estas pueden ser enviadas al laboratorio de referencia nacional (ISP) ante la sospecha clínica, como en nuestros casos.

Algunos factores de riesgo para *S. aureus* con LPV son la etnia no negra, injuria previa, deporte de contacto, viaje reciente a países de alta prevalencia, infección por virus influenza²⁰, antecedente de abscesos¹⁶, uso de drogas intravenosas, hombres que tienen sexo con hombres y prisioneros¹².

La incidencia de *S. aureus* productor de LPV en osteomielitis es desconocida⁸. Su presencia en niños con infección musculoesquelética aumenta el riesgo de morbilidad, con cuadros clínicos más agresivos y de rápida progresión, mayor dolor, debilidad, sepsis y complicaciones como abscesos en múltiples huesos, miositis, piomiositis, fascitis necrosante y trombosis venosa profunda^{7,8,16,21}, tal como en los casos aquí presentados. Habitualmente no se detecta una puerta de entrada, la recurrencia es frecuente y existe un alto riesgo de transmisión entre contactos cercanos²², siendo una alternativa la descolonización cutánea y/o nasal para aquellos individuos altamente susceptibles a infecciones invasoras por *S. aureus*¹².

En los exámenes de laboratorio, se observa un recuento normal o bajo de leucocitos, con alta elevación de PCR y procalcitonina¹⁶, como en nuestros casos.

En cuanto al manejo, el tratamiento es urgente por el riesgo de shock tóxico y posible compromiso vital⁷, siendo el objetivo principal disminuir el efecto de la LPV y controlar su producción^{12,21}. La remoción de la toxina requiere un drenaje precoz completo, quirúrgico o espontáneo^{7,16,21}. Para evitar o disminuir la producción de la LPV se deben utilizar antibacterianos anti-estafilocócicos inhibidores de la síntesis de proteínas y que se concentren en el sitio de infección, lo que puede ser difícil debido a la necrosis y la baja concentración antibacteriana en el pus. Se ha descrito un efecto antitoxina *in vitro* con clindamicina, linezolid o rifampicina^{16,21} y prácticamente nulo con el uso de vancomicina²². La decisión final dependerá de la sensibilidad obtenida del antibiograma. Es recomendable la combinación de antimicrobianos para un óptimo resultado, siendo la asociación de cloxacilina con clindamicina, una de las más descritas²². La neutralización del efecto de la exotoxina podría lograrse con el uso de inmunoglobulina humana policlonal i.v. en altas dosis^{7,16,21}, la que ha sido evaluada principalmente en estudios *in vitro*²³ y en series de casos. No se cuenta con estudios clínicos controlados ni recomendaciones internacionales actuales respecto a su uso en cepas productoras de LPV, pero podría considerarse en cuadros graves como shock séptico, fascitis necrosante o púrpura *fulminans*²³. En cuanto a la bacteriemia, puede persistir por muchos días a pesar de la antibiótico-terapia efectiva y el número de drenajes quirúrgicos⁷, situación que en nuestros casos no se observó.

Dado que *S. aureus* productor de LPV puede permanecer en el ambiente por meses, sería recomendable manejar a los pacientes con precauciones de contacto, además de una adecuada limpieza y descontaminación del ambiente, para evitar la transmisión intrahospitalaria^{22,24,25}.

Conclusión

A pesar de la baja prevalencia, la presencia de LPV en infecciones por *S. aureus* sensible a meticilina debe ser sospechada precozmente cuando la evolución es tórpida a pesar de un tratamiento adecuado, especialmente si son infecciones de piel y tejidos blandos, osteoarticulares o neumonías necrosantes. En estas situaciones, recomendamos enviar las cepas al laboratorio de referencia, a pesar de no ser SARM.

Referencias bibliográficas

- 1.- Boyle-Vavra S, Daum R S. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Pantón-Valentine leukocidin. Lab Invest. 2007; 87: 3-9. doi: 10.1038/labinvest.3700501.
- 2.- DeLeo F R, Chambers H F. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. J Clin Invest 2009; 119: 2464-74. doi: 10.1172/JCI38226.
- 3.- DeLeo F R N, Otto M, Kreiswirth B, Chambers H F. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2010; 375: 1557-68. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61999-1.
- 4.- Watkins R R, David M Z, Salata R A. Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol. 2012; 61(Pt 9): 1179-93. doi: 10.1099/jmm.0.043513-0.
- 5.- Gubbay J B, Gosbell I B, Barbagiannakos T, Vickery A M, Mercer J L, Watson M. Clinical features, epidemiology, antimicrobial resistance, and exotoxin genes (including that of Pantón-Valentine leukocidin) of gentamicin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (GS-MRSA) isolated at paediatric teaching hospital in New South Wales, Australia. Pathology. 2008; 40: 64-71. doi: 10.1080/00313020701716276.
- 6.- Baldwin L N, Lowe A D. Pantón Valentine leukocidin associated with community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a case report and review of interim guidelines. Anaesthesia. 2008; 63: 764-6. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05482.x.
- 7.- Ilharberdor B. Sequelae of pediatric osteoarticular infection. Orthop Traumatol Surg Res. 2015; 101(1 Suppl): S129-37. doi: 10.1016/j.otsr.2014.07.029.
- 8.- Sheikh H Q, Aqil A, Kirby A, Hossain F S. Pantón-Valentine leukocidin osteomyelitis in children: a growing threat. Br J Hosp Med (Lond). 2015; 76: 18-24. doi: 10.12968/hmed.2015.76.1.18.
- 9.- Takemori T, Nakamura O, Yamagami Y, Nishimura H, Kawamoto T, Akisue T, et al. A rare case of acute osteomyelitis due to Pantón-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a young healthy adult. Int J Surg Case Rep. 2017; 33: 4-7. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.02.021.
- 10.- Barry P J, Isalska B J, Jones A M. Pantón-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: a potentially significant pathogen in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2014; 15 Suppl 1: 22-5. doi: 10.1016/j.prrv.2014.04.008.
- 11.- Dhanoa A, Singh V A, Mansor A, Yusof M Y, Lim K T, Thong K L. Acute haematogenous community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in an adult: case report and review of literature. BMC Infect Dis. 2012; 12: 270. doi: 10.1186/1471-2334-12-270.
- 12.- Hanratty J, Changez H, Smith A, Wales C. Pantón-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* infections of the head and neck: case series and brief review of literature. J Oral Maxillofac Surg. 2015; 73: 666-70. doi: 10.1016/j.joms.2014.10.004.
- 13.- Balis E, Diacaki C, Tselioti P, Perimeni D, Vourli S, Vatopoulos A, et al. Community-acquired pneumonia and bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantón-Valentine-leukocidin gene in Greece: two case reports and literature review. J Chemother. 2007; 19: 703-8. doi: 10.1179/joc.2007.19.6.703.
- 14.- Guillén R, Carpinelli L, Rodríguez F, Castro H, Quiñónez B, Campuzano A, et al. *Staphylococcus aureus* adquiridos en la comunidad: caracterización clínica, fenotípica y genotípica de aislados en niños paraguayos. Rev Chilena Infectol 2016; 33: 609-18. doi: http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000600002.
- 15.- Karli A, Yanik K, Pakso M S, Sensoy G, Aykanat A, Yener N, et al. Infección diseminada por *Staphylococcus aureus* positiva para leucocidina de Pantón-Valentine en un niño. Arch Argent Pediatr 2016; 114: e75-e77. doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e75.
- 16.- Cunningham A, Brick T, Cooper M, Danin J, Hunt D, Jeanes A, et al. Severe invasive Pantón-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* infections in children in London, UK. J Infect. 2009; 59: 28-36. doi: 10.1016/j.jinf.2009.05.003.
- 17.- Iwatsuki K, Yamasaki O, Morizane S, Oono T. Staphylococcal cutaneous infections: invasion, evasion and aggression. J Dermatol Sci. 2006; 42: 203-14. doi: 10.1016/j.jdermsci.2006.03.011.
- 18.- Vigilancia de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente adquirido en la comunidad. Boletín ISP Vol. 7, N° 10, Octubre 2017. Disponible en: [https://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinStahylococcusResistente-20062018A%20\(1\).pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinStahylococcusResistente-20062018A%20(1).pdf).
- 19.- Acuña M, Benadof D, Jadue C, Hormazábal J C, Alarcón P, Contreras J, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad (SARM-AC): comunicación de los primeros cuatro casos pediátricos descritos en Hospital de niños Roberto del Río. Rev Chilena Infectol 2015; 32: 350-6. doi: 10.4067/S0716-10182015000400016.
- 20.- Bai B, Wang H, Li M, Ma X, Zheng J, Deng Q, et al. Two cases of influenza B virus-related fatal fulminant pneumonia complicated with *Staphylococcus aureus* infection in China diagnosed using next-generation sequencing. Front Public Health. 2020; 8: 121. doi: 10.3389/fpubh.2020.00121.
- 21.- Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A, Dauwalder O, Javouhey E, Floret D, et al. Pragmatic management of Pantón-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. Int J Antimicrob Agents. 2011; 38: 457-64. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.05.003.
- 22.- Saeed K, Gould I, Esposito S, Ahmad-Saeed N, Shaheer-Ahmed S, Alp E, et al. Pantón-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: a position statement from the International Society of Chemotherapy International J Antimicrobial Agents. 2018; 51:16-25. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.002.
- 23.- Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier A L, Eyssade N, Peyrol S, et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Pantón Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. J Infect Dis 2004; 189: 346-53. doi: 10.1086/380909.
- 24.- Dayan G H, Mohamed N, Scully I L, Cooper D, Begier E, Eiden J, et al. *Staphylococcus aureus*: the current state of disease, pathophysiology and strategies for prevention. Expert Rev Vaccines. 2016; 15: 1373-92. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2016.1179583>.
- 25.- Cooper B S, Stone S P, Kibbler C C, Cookson B D, Roberts J A, Medley G F, et al. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. BMJ. 2004; 329: 533 doi: 10.1136/bmj.329.7465.533.