



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

SEPSIS GRAVE POR CHROMOBACTERIUM  
VIOLACEUM ASOCIADA A ENFERMEDAD  
GRANULOMATOSA CRONICA.  
REPORTE DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA EL

DR. JOAQUIN ANTONIO CORDOVA ORTEGA

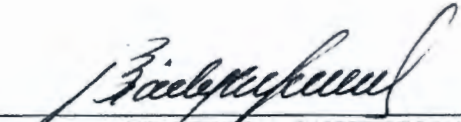
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA

TUTORA DE TESIS:  
DRA. ANA ALEJANDRA ORTIZ HERNANDEZ

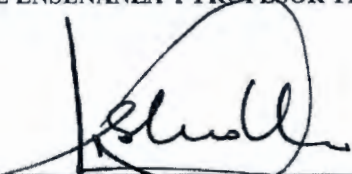


SEPSIS GRAVE POR CHROMOBACTERIUM VIOLACEUM  
ASOCIADO A ENFERMEDAD GRANULOMATOSA  
CRONICA. REPORTE DE UN CASO Y REVISION DE LA  
LITERATURA.




---

**DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



---

**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO




---

**DRA. ANA ALEJANDRA ORTIZ HERNANDEZ**  
TUTORA DEL TRABAJO DE FIN DE CURSO



---

**DR. ESTEBAN MONROY DIAZ**  
CO-TUTOR DEL TRABAJO DE FIN DE CURSO



---

**DRA. BEATRIZ LLAMOSAS GALLARDO**  
ASESORA DEL TRABAJO DE FIN DE CURSO

## **DEDICATORIA**

A Dios.

A mis padres por los valores que me inculcaron.

A mis hermanas por el cariño de tantos años.

A Rosa María por su amor, apoyo y comprensión.

A mis maestros por la enseñanza que me han otorgado.

A los niños de México de los que he aprendido.

### **AGRADECIMIENTOS**

Al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría en especial a la Dra. Ana Ortiz, Dr. Estaban Monroy, Dra. Beatriz Llamosas por el apoyo que me otorgaron.

A la Dra. Rosaura Rosas por su apoyo incondicional durante estos años.

Al Dr. Agustín de Colsa por sus sabios consejos.

## INDICE

<b>1. MARCO TEORICO.....</b>	<b>6</b>
1.1 INTRODUCCION.....	6
1.2 MICROBIOLOGIA C. VIOLACEUM.....	8
1.3 ASPECTOS GENETICOS C. VIOLACEUM.....	10
1.3 OTRAS CONTRIBUCIONES DE LA BACTERIA.....	12
1.4 EPIDEMIOLOGIA.....	13
1.5 PATOGENIA.....	15
1.6 CUADRO CLINICO.....	17
1.8 DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	18
1.9 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO.....	19
1.10.1 ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA (EGC).....	21
1.10.2 PATOGENIA EGC.....	21
1.10.3 MANIFESTACIONES CLINICAS EGC.....	23
1.10.4 TRATAMIENTO EGC.....	24
<b>2. CASO CLINICO.....</b>	<b>25</b>
<b>3. DISCUSION.....</b>	<b>29</b>
<b>4. CONCLUSIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>5. EVOLUCION RADIOLOGICA.....</b>	<b>33</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>38</b>

# 1. MARCO TEORICO

## 1.1 INTRODUCCION

El *Chromobacterium violaceum* es un bacilo gram-negativo aerobio y anaerobio facultativo, saprofitico, catalasa positivo, móvil de longitud media que se encuentra generalmente en tierra y agua de áreas tropicales y subtropicales, y la infección por lo general es adquirida durante los meses de junio y septiembre con pocas excepciones. En 1905 Wooley hizo el primer reporte sobre la patogenicidad de este organismo al presentar enfermedad mortal en búfalos de agua en Filipinas. La primera infección en humanos fue descrita por Lessor en 1927 en Malasia. Hasta el 2002 se reportaron 65 casos, confinados a regiones tropicales y subtropicales; cuyas manifestaciones clínicas fueron: celulitis, adenitis y abscesos múltiples en diferentes órganos con predominio en pulmones, hígado y bazo.

El *C. violaceum* se ha aislado de exudado conjuntival y sangre, y tiene un adecuado crecimiento en caldo y en agar de sangre de cordero al 5%. Las colonias en agar son circulares, convexas, finas y brillantes. La característica es que producen un pigmento púrpura llamado violaceina en agar de sangre y MacConkey. En el 9% de las cepas no tienen pigmento. El organismo no puede sobrevivir a temperaturas menores de 4° C y prefiere temperaturas entre 20-37° C (1).

La mayoría de las víctimas es gente joven que adquiere la infección al realizar actividades al aire libre. En la mayoría de los casos la ruta de entrada es la piel, mucosas lesionadas, ingestión o inhalación de agua contaminada; por lo general con historia de trauma, nadar en piscinas, jugar en zanjas fangosas, buceo o nadar en estanques de agua dulce. Se ha reportado también la conjuntiva como el sitio de entrada de la infección sin necesidad de tener un tejido lesionado. Pudiendo presentar celulitis orbitaria sepsis y muerte.

Los pacientes frecuentemente desarrollan múltiples abscesos en diferentes órganos especialmente en hígado, bazo y pulmones, aunque también se han reportado en cerebro y epicardio.

En los aislamientos que se han realizado de *C. violaceum* se han reportado de manera constante sensibilidad a aminoglucósidos, cloramfenicol, ciprofloxacina e imipenem. Ha habido 62 casos reportados en humanos desde 1927, hasta el 2002. 24 de ellos sobrevivieron, 32 fallecieron y 6 tuvieron un resultado desconocido. La mortalidad se presentó en 26 de 35 casos con sepsis lo que indica que el porcentaje de mortalidad puede alcanzar hasta el 75% después de la diseminación en sangre. El intervalo entre el inicio de la enfermedad y la muerte varía de 3 días a 15 meses. Con una media de 15 días. Los pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) son particularmente vulnerables de padecer infecciones por *C. violaceum*. También se ha reportado un caso fatal de sepsis por *C. violaceum* en un paciente con deficiencia de glucosa 6-fosfato con una función fagocítica deficiente similar a la EGC. En 23 casos pediátricos conocidos, 8 han presentado función leucocitaria anormal y 6 eran pacientes con EGC. En 27 casos de adultos, 1 tenía EGC, 2 tenían Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y 2 eran alcohólicos. Por lo que se cree que se debe evaluar en todos los pacientes con infecciones por *C. violaceum* la presencia de disfunción neutrófilos subyacente (1).

Una de las cepas de *C. violaceum* de Pine Barrens en el sureste de New Jersey sirvió para el desarrollo de uno de los más recientes antibióticos monobactámicos (aztreonam) (2).

Fue descrita a finales del siglo diecinueve, se encuentra en varios ecosistemas de regiones tropicales y subtropicales. Se ha encontrado de manera abundante en el agua del Río Negro en el Amazonas de Brasil y se ha estudiado con entusiasmo en las últimas tres décadas. Ésta en general se ha enfocado a la producción del pigmento violaceína, que se ha empleado con propósitos de terapéutica dermatológica, también muestra actividad antimicrobiana contra importantes patógenos tropicales como *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania*, así como también se ha descrito actividad antiviral y anticancer (3).

En otros aspectos el potencial biotecnológico también se ha explorado, incluyendo la síntesis de poli (ácido 3-hidroxivalérico) homo poliéster y otro polihidroxialcanoato de cadena corta, que representan alternativas a los plásticos derivados del petróleo, la hidrólisis de películas plásticas y la solubilización del oro a través de procesos libres de

mercurio, que contribuyen a la disminución de la contaminación ambiental. Estos estudios han sido basados en el conocimiento de una pequeña fracción de la constitución genética del organismo. Además los mecanismos y estrategias básicas para la adaptación del *C. violaceum* incluyendo las infecciones en humanos no ha sido profundamente investigado a nivel molecular y genético (3).

## 1.2 MICROBIOLOGIA DE CHROMOBACTERIUM VIOLACEUM

Es un bacilo gram-negativo, móvil, aeróbico, anaeróbico facultativo, con metabolismo fermentador de glucosa, es delgado, curvado de tamaño mediano, con terminaciones redondeadas, tiene varios flagelos polares y laterales aproximadamente cuatro con los cuales tiene movimiento (4,5).

Crece fácilmente en medios comunes como el Mueller-Hinton, tripticasa de soya, McConkey, BCP, agar chocolate y sangre de cordero al 1.5%, así como en medios de cultivo como agar sangre y de corazón-cerebro, etc. En heces algunas cepas no crecen en los medios de cultivo habituales como Hektoen o SS (6). Las colonias en agar de sangres son circulares, convexas y finas, crecen aproximadamente 1mm 24 horas después a 37° C y muestran beta hemólisis. Esto no ocurre en agar cetrimide. Los cultivos huelen a cianuro de amonio (6). Cuando se incuban de manera anaeróbica no hay formación de pigmento, después de unas horas en condiciones aeróbicas las colonias vuelven a tener pigmento (7).

Cerca del 9% de las cepas de *C. violaceum* no son pigmentadas y deben de diferenciarse de cepas de *Vibrionacea* y *Aeromonas* (8). Algunas cepas producen catalasa y oxidasa positivas pero son negativas a las reacciones de Voges-Proskauer y Esculina (9).

Cerca de 21% de las cepas son indol positivo, pigmentadas o no pigmentadas aunque es más frecuente en las pigmentadas, aunque también se han descrito cepas no pigmentadas indol negativo. Las cepas no pigmentadas oxidasa negativo son difíciles de diferenciar de *Haemophilus aphrophilus* y *Pasteurella*, sin embargo las cepas de *C. violaceum* se pueden diferenciar por su habilidad de crecer en agar Salmonella-Shigella y por su actividad arginina dihidrolasa (7). Las cepas no pigmentada oxidasa positiva se



confunden con *Vibrio* o *Aeromonas*, se pueden diferenciar por su habilidad de crecer en caldos sin NaCl, por la fermentación de D-glucosa, manitol y maltosa y por la actividad descarboxilasa de lisina y ornitina (9).

**Características bioquímicas del *Chromobacterium violaceum***

Catalasa	Positivo
Oxidasa	Positivo
Indol	Positivo
Fermentador	
Glucosa	Positivo
Fructosa	Positivo
Trealosa	Positivo
Olor	Cianuro de amonio
Actividad	
Arginina dihidrolasa	Positivo
Descarboxilasa de lisina	Positivo
Descarboxilasa de ornitina	Positivo

En un inicio el *Chromobacterium*, *Pseudomonas* y *Serratia* se consideraban dentro de una sola familia por lo que en 1956 Sneath solicitó a la Comisión Judicial del Congreso Internacional de Microbiología conservar el nombre genérico de *Chromobacterium* y designar los tipos de especies y cepas correspondientes. Las especies fueron revisadas y aprobadas por la Comisión Judicial y por el Comité Internacional de Nomenclatura Bacteriológica.

Desde entonces el *Chromobacterium violaceum* se considera miembro de la familia *Rhizobiaceae*, en el orden de los *Eubacteriales*, *Serratia* es miembro de la familia *Klebsiellaceae* del orden *Enterobacteriales* y *Pseudomonas* es miembro de la familia *Pseudomonadaceae* del orden *Pseudomonadales*, bacterias que en un inicio estaban consideradas en la misma familia (2).

Las condiciones de incubación que requiere son entre 20 y 37° C de temperatura en dióxido de carbono o al aire ambiente por un mínimo de 24hr. En agar de MacConkey siempre se debe incubar a 35° C al aire ambiente. El típico pigmento violeta se produce de manera óptima cuando el cultivo se incuba a temperaturas de 22°, ya que le es imposible sobrevivir a temperaturas de 4° C. Se ha encontrado también en la tierra y

agua del sureste de los Estados Unidos. La apariencia de las colonias en agar de sangre de cordero al 5% son redondas, finas, convexas, algunas cepas son beta hemolíticas, la mayoría de las colonias son negras o violeta oscuro, cuyo olor característico es a cianuro de amonio (7). Los cultivos con pigmento violeta de *C. violaceum* son distintivos pero la identificación también se puede hacer a base de la apariencia de la colonia, si es oxidasa positivo y por tinción de gram. Las cepas no pigmentadas (9% de los aislamientos) pueden diferenciarse de *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Brevundimonas* y *Ralstonia* a base de la fermentación de glucosa y la prueba positiva de indol. Se han aislado y documentado casos de infección en humanos por cepas no pigmentadas, aunque la patogenicidad no esta relacionada con la producción de pigmento. La reacción negativa a lisina y ornitina se usa como criterio para diferenciar *C. violaceum* de *P. shigelloides*. Las técnicas de serodiagnóstico por lo general no se usan como rutina de laboratorio en infecciones por *C. violaceum*.

### 1.3 ASPECTOS GENETICOS DE CHROMOBACTERIUM VIOLACEUM

El *C. violaceum* es una de las millones de especies de bacterias de vida libre que habita en la tierra y agua de áreas tropicales alrededor del mundo. La secuencia completa del genoma revela extensas vías alternativas de generación de energía, 500 marcos de lectura abiertos (ORFs) para proteínas de transporte, sistemas complejos y extensos para adaptación al estrés y movilidad (3).

El genoma contiene extensos pero incompletos ORFs para proteínas asociados a patogenicidad en mamíferos, posiblemente envueltos de manera infrecuente en infecciones en humanos pero generalmente con resultados fatales, habiendo recibido poca atención (3).

El genoma completo consiste en un simple cromosoma circular de 4, 751,081 pares de bases con una proporción de 64.83% de Guanina = Citocina. Comparando los ORFs del *C. violaceum* con otras bacterias revela que tienen una similitud con los ORFs de *Ralstonia solanacearum* hasta de 17.4%, un fitopatógeno habitual en tierra; y en un 9.75% con *Neisseria meningitidis* serogrupo A, causante de infecciones graves en humanos y con *Pseudomonas aeruginosa* en un 9.61%. Los ORFs con mayor similitud

son con los de *Ralstonia solanacearum*, cuya similitud se encuentra en relación a la motilidad celular, modificación postranslacional, transporte iónico inorgánico y biosíntesis metabólica secundaria lo que está directamente relacionado con la interacción con el medio ambiente (3).

Como es esperado en organismos de vida libre las vías metabólicas centrales e intermediarias del *C. violaceum* incluye la síntesis y catabolismo de 20 aminoácidos como nucleótidos de purina y pirimidina. Además son mediadores para la síntesis de cofactores y vitaminas. La biosíntesis de polisacáridos complejos incluida la celulosa la realiza así como la síntesis y degradación de varios lípidos usados como suplementos energéticos, formación de membrana o para almacenar energía como triacilglicerol, fosfolípidos y lipopolisacáridos (3).

La habilidad del *C. violaceum* a prosperar en diversas condiciones ambientales es facilitada por la versatilidad de su metabolismo para producir energía, capaz de explotar los recursos energéticos usando apropiadamente oxidasas y reductasas. Esto le permite tener un metabolismo aeróbico y anaeróbico.

En condiciones completamente anaeróbicas el nitrato y fumarato se usan como aceptores de electrones finales. La ausencia de nutrientes también es tolerada a través de ORFs que actúan en respuesta, muchos de estos protegen contra el daño oxidativo.

La gran cantidad de *C. violaceum* encontrada en el Río Negro explica la alta adaptabilidad al medio ambiente aun con la falta de nutrientes, o su capacidad para soportar altas temperaturas arriba de 40° C, así como los altos niveles de radiación y concentraciones elevadas de agentes tóxicos incluyendo especies de oxígeno reactivo (3). Esta habilidad a soportar el estrés ambiental se da por algunos de sus transportadores y proteínas como: la proteína de resistencia a hidroperoxidasa *ohr* (CV0209 Y CV2493), disulfuro oxidasa *dsbA* (CV3998) y agentes alcalinizantes *aidB* (CV4136), también peroxidasas, catalasas y aldolasas. La protección específica contra el estrés oxidativo es provisto por dos reguladores transcripcionales mayores: *SoxR* (CV2793) y *OxyR* (CV3378) y otros ORFs. Y la resistencia a la toxicidad al medio ambiente está dada por una serie de proteínas que se encargan del mantenimiento de la integridad celular como la lipoproteína *Om1A* (CV1796), que le provee resistencia a detergentes aniónicos y varios antibióticos (3).

La resistencia a temperaturas elevadas esta dada por 14 ORFs de choque al calor. Y la protección a la radiación UV por los *uvrABC* y por *uvrD* (3).

La patogenicidad esta dada probablemente por 20 ORFs que codifican proteínas similares a hemolisina, estas se han hallado en cepas virulentas y no virulentas. También los sistemas secretores tipo I y II hallados en su genoma juegan un rol como factores de virulencia. Pero la falta de sistema secretor tipo III como lo tienen *Salmonella typhimurium* y *Yersinia pestis* hace que esta bacteria no sea tan virulenta (3).

#### 1.4 OTRAS CONTRIBUCIONES DE CHROMOBACTERIUM VIOLACEUM

La bacteria tiene un gran potencial biotecnológico, el operón de la violaceina (CV3274, CV3273, CV3272 y CV3271), al igual que otros ORFs codifican productos de interés médico y biotecnológico. Por ejemplo la detoxificación ambiental puede estar mediada por un ácido deshalogenado (CV0864) posiblemente activo como productos metabólicos o xenobióticos. También para la recuperación de oro se pueden usar enzimas que catalizan la hidrólisis de cianuro. En la agricultura hay muchas chitinazas de interés (CV2935, CV3316 y CV4240) que son agentes útiles para el biocontrol contra insectos, hongos y nematodos. Además una proteína nematocida e insecticida (CV1887) que se sintetiza del *C. violaceum* (3).

También hay ORFs para la síntesis de compuestos médicos importantes como la polipéptido sintetasa y otras proteínas utilizables para la síntesis de antibióticos, genes para la síntesis de fenazina (CV0931 y CV2663) con actividad antitumoral y hemolisinas con actividad anticoagulante. También tienen la capacidad de síntesis de polímeros polihidroxialcanoados con propiedades físicas similares al propileno, haciendo de este un importante recurso renovable de plástico biodegradable, también en la biosíntesis de celulosa de los cuales la producida por bacterias difiere de la producida por las plantas en estructura, grado de polimerización y propiedades fisicoquímicas (3). También se ha estudiado su actividad antileishmania, en un estudio con ratones albinos se comparó con la pentamidina, fármaco de segunda elección contra leishmania. Se

mostró que la violaceína es efectiva, pero 10 veces menos potente que la pentamidina. Mostrando esta última ser extremadamente tóxica presentando problemas hepáticos, renales y alteraciones electrocardiográficas, mientras la violaceína no mostró efectos secundarios (10).

La cepa que se ha estudiado para comprender las bases de patogenicidad, virulencia y resistencia a fármacos es la ATCC 12472. Un gran número de ORFs se han encontrado asociados a varios mecanismos de resistencia a fármacos. Además se han encontrado genes asociados a la resistencia a bacitracina, biciclomicina, cloramfenicol, kasugamicina y metilneomicina. Esto indica que estos genes contribuyen a la habilidad del *C. violaceum* a competir con otras bacterias en el medio ambiente y a la resistencia a fármacos encontrada en infecciones por esta bacteria (11).

Una contribución importante de la bacteria al área médica es la extracción a partir de esta de un antibiótico monobactámico (Aztreonam) (12).

## 1.5 EPIDEMIOLOGIA DE CHROMOBACTERIUM VIOLACEUM

Habita en tierra y agua de lugares tropicales y subtropicales. No es considerado parte de la flora humana normal. La transmisión a humanos es por exposición de piel o superficies mucosas lesionadas con tierra o agua contaminada.

El *C. violaceum* ha recibido poca atención en los textos de microbiología de la literatura médica y veterinaria, excepto por los reportes de casos esporádicos. La experiencia australiana es limitada solo han reportado pocos casos en humanos y la mayoría de los reportes son en la literatura veterinaria. Es responsable de abscesos en hígado de cerdos domésticos en el Noreste de Queensland. También está implicado en la coloración violeta de la lana que da la apariencia de “lana podrida” en las ovejas australianas (2).

Característicamente produce un pigmento violeta soluble en alcohol y no soluble en agua o cloroformo, en ocasiones se le considera un contaminante cuando se encuentra en los cultivos (13).

La clasificación de la bacteria ha sido confusa e inconsistente. Muchas especies de bacilos cromogénicos se han agrupado por la similitud de producción de pigmento. El nombre actual de la bacteria es reciente en 1880 se aceptó y clasificó. En el “*Bergey's*

*Manual of Determinative Microbiology*" se clasifico como genero *Chromobacterium*, familia: *Rhizobiaceae*, en el orden de los *Eubacteriales*. Woolley al cual se le considera el primero en reconocer la patogenicidad de la bacteria lo llamo *Bacillus violaceum* manilae. Sneath se encargo de recopilar información de ocho reportes de casos de infección en humanos ocurridos en Malasia, Francia y el Oeste de África. Sneath y cols. mas tarde reporto el caso de un sobreviviente y adopto el termino de *C. violaceum* (13).

El *C. violaceum* se menciona por primera vez en 1875 en un cultivo de papas. Solo se ha encontrado entre las latitudes 35° N y 35° S, la mayoría de los casos se han descrito en el Sureste de Asia (Vietnam, Tailandia y Malasia), en el Sureste de Estados Unidos (Florida). Algunos casos se han encontrado en Australia, India, Sur América y África (Nigeria). El *C. violaceum* es un agente etiológico raro en África, solo se han reportado dos casos (Nigeria y Senegal) (8).

El primer caso en humanos reportado fue en Malasia en 1927, desde entonces se han reportado varios casos de infección por este organismo, la mayoría de estos en el sureste de Estados Unidos. Y se ha discutido como factor importante la disfunción leucocitaria para su presentación, teniendo una alta incidencia en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

Hasta 1998 según Midani S y cols se habían reportado 34 casos en la literatura, 16 de los cuales se presentaron en Florida, 3 en Louisiana y uno en Georgia, Texas, New Jersey y Ohio. Este último había visitado Florida antes de enfermarse. El resto de los casos han sido reportados en Malasia nueve, Francia uno y el Este de África uno. Todas las infecciones se han adquirido en los meses de Junio a Septiembre (14).

Se han visto dificultades en el manejo de *C. violaceum* principalmente en zonas endémicas de *Pseudomonas pseudomallei* como es el Sureste de Asia y Australia. La infección por *P. pseudomallei* (melioidosis) es mas frecuente y mejor estudiada que la infección por *C. violaceum*. Por lo que se debe considerar a la melioidosis como diagnostico diferencial.

Hay muchas similitudes entre *C. violaceum* y *P. pseudomallei*. Epidemiológicamente el área de endemicidad de *C. violaceum* esta entre las latitudes 35° Norte y Sur. Aquí esta

incluida el área de endemicidad de *P. pseudomallei* (entre latitudes 20° Norte y Sur). Ambos son saprofitos que se encuentran en tierra y agua y pueden causar infecciones en animales domésticos. El modo exacto de transmisión de ambos no es bien conocido. La septicemia por *C. violaceum* se asocia a abscesos múltiples en diversos órganos como hígado, piel, pulmones, bazo, nódulos linfáticos, cerebro. En la melioidosis cuando se presenta septicemia los abscesos se han reportado en piel, pulmones, hígado, bazo, próstata y nódulos linfáticos. El porcentaje de mortalidad cuando hay septicemia es de un 85-95% (15).

Los niños con Enfermedad granulomatosa crónica (EGC) tienen mayor riesgo de adquirir esta infección y esta se ha reportado también en un caso con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenada (16). Se ha observado una relación importante entre la infección por *C. violaceum* y la Enfermedad granulomatosa crónica (EGC), en un estudio realizado en Estados Unidos se encontró una incidencia de EGC en un 21% (6/23 casos) de los pacientes infectados por *C. violaceum* (14). Macher y cols. reportaron 12 casos de infección por *C. violaceum* en pacientes con EGC, siete de estos pacientes murieron en un periodo de 7 días a 15 meses después de haber iniciado la infección (9). El primer caso reportado en Sur América fue por Petrillo y cols. en Brasil, en un paciente con recurrencia de infección a los dos años, en su último internamiento se le diagnosticó EGC (17,18).

En la literatura japonesa también se tiene reporte de un caso en un paciente con síndrome hemofagocítico. Se sospecha al observar en médula ósea, hígado y bazo proliferación histiocítica con hemofagocitosis. Este síndrome se caracteriza por fiebre, pancitopenia, coagulopatía, hemofagocitosis, elevación de deshidrogenasa láctica y ferritina (19).

## **1.6 PATOGENIA DE CHROMOBACTERIUM VIOLACEUM**

La bacteria entra al cuerpo humano a través de un trauma menor en la piel o por ingestión o inhalación de agua contaminada. En 1998 Midani reportó que de 23 casos ocurridos en Estados Unidos 9 fueron relacionados con nadar en piscinas de agua de lluvia, estar en contacto con lodo o simplemente caminar descalzo, 4 casos fueron después de algún trauma, 1 fue después de una cirugía de mama, 3 de los casos se

relacionaron a actividades como el buceo o a nadar en agua dulce y 2 con casi ahogamiento mientras en 4 casos el factor predisponente no fue identificada. Se ha reportado infección natural de *Chromobacterium violaceum* en monos, estos desarrollaron abscesos de hígado y pulmón (2).

La mala calidad del agua y la desnutrición pueden incrementar el riesgo de adquirir la infección (8). Se ha ganado relevancia la vía de entrada gastrointestinal y cuando esto sucede se asocia a diarrea (6). Solo se han reportado dos casos de diarrea, esto puede ser posible al adquirir la infección después de ingerir agua contaminada (8).

Son muy pocas las bacterias patógenas que producen pigmento, *C. violaceum* es la única que produce pigmento violeta. La producción de pigmento se aumenta en cultivos aeróbicos. Como se menciono antes hay cepas no pigmentadas, de las cuales algunos autores consideran que son menos patógenas. Finalmente se concluye que la patogenicidad de las cepas no pigmentadas es similar a las pigmentadas (8). Sivendra y cols. mostraron en animales experimentales que la patogenicidad de las cepas no pigmentadas es similar a las pigmentadas y estas son difíciles de identificar debido a la similitud bioquímica con *Aeromonas hydrophila* y *Pseudomonas sp* (6).

Se han asociado muchos casos a EGC ya que estos pacientes son susceptibles a infecciones por bacterias catalasa positivas. Y por lo menos se ha reportado un caso que tenía un defecto leucocitario específico (20).

El consumo de alcohol se ha descrito también como una causa específica de defecto leucocitario y reticuloendotelial y la desnutrición como ya se sabe es causa de inmunosupresión. Debido a la baja patogenicidad que representa la bacteria algunos autores consideran que la predisposición del huésped antes de la infección es importante. La mayoría de los casos reportados son pacientes jóvenes.

En un reporte realizado en Estados Unidos, 11 de 12 pacientes tenían una media de edad de 15 años, dos casos documentados en India tenían 4 días y otro 4 años (ambos murieron) (21).



La mayoría de los reportes son del sureste de Asia y del sureste de Estados Unidos. Son pocos los casos se han reportado hasta la fecha; una falla en el reconocimiento del organismo, especialmente en las cepas no pigmentadas, que se consideran como contaminantes puede explicar este fenómeno. Otro factor distractor es la similitud bioquímica con *Pseudomonas* y *Aeromonas*.

No se han identificado factores predisponentes o enfermedades preexistentes que hagan al individuo más susceptible a tener infecciones de este microorganismo; sin embargo algunos investigadores lo han correlacionado con EGC y con disfunción de neutrófilos (6,21).

## **1.7 CUADRO CLINICO DADO POR CHROMOBACTERIUM VIOLACEUM**

Los factores de virulencia son desconocidos. Las infecciones por *C. violaceum* son raras pero potencialmente fatales por lo que se deben sospechar y tratar agresivamente. Inician como celulitis o linfadenitis y pueden progresar rápidamente a infección sistémica con formación de abscesos en varios órganos (incluyendo hígado, riñones y pulmones) así como choque séptico (22).

Se ha aislado también de secreciones en traquea, pulmones y líquido cefalorraquídeo (16). Las manifestaciones de piel incluyen: vesículas, maculas equimóticas, rash maculopapular, úlceras, nódulos subcutáneos, celulitis, linfangitis, y gangrena digital. Manifestaciones adicionales a enfermedad sistémica secundaria son linfadenitis supurada, osteomielitis, infecciones del tracto urinario, sinusitis, celulitis orbitaria, abscesos múltiples de hígado riñón, bazo y pulmones y meningitis (3).

Otras presentaciones que se han documentado son infecciones del tracto urinario, sinusitis, celulitis orbitaria, conjuntivitis necrozante, meningitis, neumonía y en el síndrome hemofagocítico asociado a bacterias (3).

El cuadro clínico que se presenta en pacientes previamente sanos son lesiones en piel como celulitis, abscesos subcutáneos, úlceras o pústulas y erupción urticariforme o un

rash maculopapular fino. Pero cuando la infección es seguida de ingestión o inhalación de agua contaminada esta se puede presentar como sepsis, abscesos múltiples (23).

Se ha reportado que el tiempo entre la exposición y la presentación clínica varía entre 3 días a 15 meses. Cuando se presenta infección sistémica generalmente es rápidamente progresiva y por lo general fatal (1).

En una revisión realizada por Midani y cols. en 1998; se encontró que la sepsis es la presentación más común de infección (19/34 pacientes), seguido de las lesiones cutáneas/linfadenitis (15/34). Nueve pacientes tenían neumonía o abscesos pulmonares, dos pacientes presentaron diarrea y otros dos infecciones del tracto urinario. La mitad de los pacientes con lesiones cutáneas desarrolló sepsis (14).

También en el 2002 Chattopadhyay y cols. reportó casos de septicemia en recién nacidos y lactantes, estos fueron relacionados a otitis media supurada secundaria al baño con agua contaminada (21). Se tiene el reporte de abscesos dentales asociados a un porcentaje de alta mortalidad (20).

Es raro que la presentación de la infección se manifieste como meningitis o neumonía. (20). En el Reino Unido se describió un caso de otitis externa necrótica por *C. violaceum* en el 2001 (24).

## **1.8 DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL CHROMOBACTERIUM VIOLACEUM**

Se sospecha de manera inicial por los antecedentes epidemiológicos, haber tenido contacto con tierra o agua posiblemente contaminada en fechas recientes (3).

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas. No obstante se debe prestar atención a la rapidez con la que se presentan cambios en las lesiones iniciales, y el agravamiento del padecimiento con poca respuesta al tratamiento que orienta al diagnóstico. En especial cuando se trata de lesiones dérmicas que se confunden frecuentemente con infecciones estafilocócicas. Los datos de laboratorio son inespecíficos. La identificación de la bacteria en cultivo de fluidos corporales hace el diagnóstico. Se ha reportado el

aislamiento en líquido cefalorraquídeo, sangre, secreción traqueal y conjuntival, heces al igual que de la secreción de los abscesos (3). Con la identificación de la bacteria se debe dar tratamiento específico oportuno y no debe considerarse contaminación cuando se tiene antecedente epidemiológico y sintomatología asociada (6).

Cuando la infección en humanos se presenta como celulitis puede diagnosticarse como una infección estafilocócica, con posterior evolución a absceso o lesión necrótica, linfadenitis y bacteremia, con siembras en hígado, pulmones o cerebro desarrollando abscesos múltiples culminando generalmente en la muerte. La recurrencia y la dificultad para erradicar la bacteria se debe a la presencia de abscesos múltiples en diversos órganos.

La neumonía se presenta en la forma subaguda y generalmente se relaciona en casos de casi ahogamiento en agua contaminada. El *C. violaceum* en ocasiones causa abscesos pulmonares por lo que esto complica el diagnóstico.

Kaufman y cols. reportaron un desenlace fatal en un paciente 45 días después de un tratamiento aparentemente exitoso aun a pesar de la erradicación de los abscesos. La presentación clínica se semeja a la melioidosis por lo que se debe considerar como diagnóstico diferencial. Esta es una infección por *P. pseudomallei*, frecuentemente se presenta con fiebre, septicemia y abscesos diseminados (13).

## **1.9 TERAPIA ANTIMICROBIANA Y PRONÓSTICO**

No hay guías establecidas de tratamiento. El tratamiento consiste en drenaje quirúrgico de las colecciones purulentas y una adecuada terapia antimicrobiana.

El *C. violaceum* es sensible a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cloramfenicol, imipenem, trimetoprim- sulfametoxazol, cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima y ceftazidime.

La actividad de las penicilinas es variable, y la actividad de las cefalosporinas de primera y segunda generación es pobre. No hay pruebas estandarizadas de sensibilidad

disponibles. Presenta resistencia a penicilina, ampicilina, amoxicilina más clavulanato y cefalosporinas de primera generación (27, 28).

La duración de la terapia antimicrobiana varía desde dos a cuatro semanas y se recomienda que se continúe con los antibióticos intravenosos una semana después de que todos los focos infecciosos se hayan resuelto en vista del riesgo de recurrencia.

Se recomienda ultrasonogramas de control de los abscesos por el riesgo de recurrencia para detectar focos de infección de manera temprana y así mismo establecer tratamiento antimicrobiano efectivo. Aun teniendo una buena respuesta se debe mantener un alto índice de sospecha para el desarrollo de sepsis por lo que se debe dar seguimiento a largo plazo (20). La recaída se ha presentado hasta dos semanas después de la resolución aparente, esto se podría evitar con una terapia antibiótica prolongada.

En Australia se ha reportado terapia antimicrobiana efectiva en cuatro pacientes utilizando ceftazidime por dos a cuatro semanas, seguido de tres a seis meses de tratamiento vía oral con doxiciclina o clotrimazol (24,26).

Se reporta que el tratamiento inicial de la sepsis por *C. violaceum* puede ser con aminoglucósidos asociado a betalactámicos por 2 a 4 semanas aunque se han visto recaídas después de periodos extensos con antimicrobianos parenterales por lo que algunos autores recomiendan continuar el tratamiento por vía oral por 2 o 3 meses con tetraciclina o trimetoprim-sulfametoxazol (27).

Las infecciones por *C. violaceum* son serias y requieren una pronta intervención médica y quirúrgica.

El pronóstico de la infección por *C. violaceum* es reservada, en una serie de 34 casos reportados, 11 sobrevivieron, 20 murieron y 3 se desconoce el resultado. La infección en ocasiones responde bien a tratamiento antibiótico pero puede recurrir con un curso fulminante (29). Por falta de conocimiento de esta infección se necesita darla a conocer en especial a los pediatras ya que esta aparece en niños con más frecuencia que en adultos. En la mayoría de los casos tiene un porcentaje fatal y es difícil de erradicar (30).

Todos los pacientes a los que se diagnosticó infección por *C. violaceum* en Estados Unidos hasta 1971 fallecieron. Y doce de los diecisiete casos reportados en el mundo en esa fecha habían fallecido. (2).

El porcentaje de mortalidad hasta ahora conocido es del 75%. De 19 pacientes con sepsis solo 4 sobrevivieron mostrando un pronóstico malo cuando hay diseminación por sangre.

Comparando el porcentaje de mortalidad en Estados Unidos que fue de 81% en el periodo de 1937 a 1979 y del 41% del periodo de 1980 a 1994, indica que se debe de incrementar el conocimiento en el manejo medico para otorgar un mejor tratamiento y por lo tanto disminuir la mortalidad (14).

### **1.10.1 ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA**

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria que afecta la fagocitosis y el sistema inmune innato, caracterizada por la presencia de infecciones bacterianas y fúngicas severas (32). Se caracteriza porque sus neutrófilos y monocitos son capaces de ingerir, aunque no de destruir, microorganismos catalasa positivos debido a un defecto en la fabricación de metabolitos microbianos de oxígeno. La EGC es una enfermedad muy poco frecuente con una incidencia de 4-5 por millón y esta causada por genes que se localizan en el cromosoma X o en tres autosomas (herencia recesiva) (31).

### **1.10.2 PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA**

Es un desorden inherente en la composición de la NADPH oxidasa, con defectos en la fagocitosis, por alteración en la producción de radicales superóxido. La activación de la oxidación de la NADPH precisa la estimulación de los neutrófilos y conlleva la fusión de las subunidades citoplásmica y membranosa (33). En un primer momento, la activación de la oxidasa obedece a la fosforilación de una proteína citoplásmica catiónica p47 (proteína fagocito oxidasa de 47 kd). La p47 fosforilada, junto con otros dos componentes citoplasmáticos de la oxidasa, p67 y una guanina trifosfatada de bajo peso molecular (Rac-2), se traslada a la membrana, donde interacciona con los dominios

citoplásmicos del flavocitocromo transmembranoso b558 para formar la oxidasa activa. El flavocitocromo es un heterodímero formado por dos péptidos: el p22 y el gp91 muy glucosilado. Los modelos actuales son compatibles con tres dominios transmembranosos en el N término de flavocitocromo que contiene las histidinas que coordinan la unión del grupo hemo. El péptido p22 es necesario para la estabilidad de gp91 y para la actividad de la oxidasa. Aun no está clara la función de p40 en la activación de la oxidasa. El péptido gp91 es esencial para el transporte de electrones mediante un dominio de unión a NADPH, otro que se une a la flavina y el último de unión al hemo. A su vez, el p22 estabiliza el gp91. Es más, p22 proporciona un punto de amarre para las subunidades citoplasmáticas. Parece que los p47, p67 y Rac-2 citoplásmicos funcionan como elementos reguladores de la activación del citocromo b558 (31).

Dos tercios aproximadamente de los pacientes con EGC son varones que heredan la enfermedad como resultado de las mutaciones en el gen del cromosoma X que codifica gp91. Un tercio de los pacientes heredan la EGC de manera autosómica recesiva a raíz de diversas mutaciones en el gen que codifica p47 en el cromosoma 7. También se registran defectos en los genes que codifican p67 (cromosoma 1) o p22 (cromosoma 16); éstos se heredan con carácter autosómico recesivo y suponen alrededor del 5% de los casos de EGC (31).

Para que la fagocitosis de los neutrófilos resulte eficaz, se precisa la activación de la oxidasa dependiente de NADPH. Después de la activación de los neutrófilos, los electrones pasan del NADPH a la flavina, a continuación, al grupo protésico hemo del citocromo b558 y, finalmente, al oxígeno molecular para formar mutaciones  $O^{2-}$  en el gen del citocromo b558. Por otra parte el factor citosólico incapacita al sistema de transporte de electrones para generar  $O^{2-}$  (31).

El déficit metabólico del neutrófilo en la EGC predispone al organismo a las infecciones; las vacuolas fagocíticas de la EGC siguen siendo ácidas y las bacterias no se digieren de manera adecuada. Los cortes teñidos de hematoxilina-eosina procedentes de macrófagos afectados contienen un pigmento dorado que refleja una acumulación anómala del material ingerido y contribuye a los granulomas difusos que confieren a la EGC su nombre descriptivo (31).

### **1.10.3 MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA**

Aunque la presentación clínica es variable, existen diversas características que sugieren el diagnóstico de la EGC. El estudio clínico está indicado en los pacientes con linfadenitis recurrente o poco común, abscesos hepáticos, osteomielitis múltiples, antecedentes familiares de infecciones recurrentes o de infecciones raras por microorganismos catalasa-positivos (p. Ej. *S. aureus*) (31).

El inicio de los signos y síntomas clínicos puede tener lugar entre la primera infancia y el comienzo de la edad adulta. La tasa de ataque y la gravedad de las infecciones varían de manera considerable. El patógeno más común es *S. aureus*, aunque puede tratarse de cualquier microorganismo catalasa positivo. Las infecciones más frecuentes son las provocadas por *Serratia marcescens*, *Pseudomonas cepacia*, especies de *Aspergillus*, *Candida albicans* y *Mycobacterium tuberculosis* y consisten en infecciones cutáneas, linfadenitis y neumonías. Los pacientes pueden sufrir las secuelas de las infecciones crónicas, que comprenden anemia de las enfermedades crónicas, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, dermatitis purulenta crónica, enfermedad pulmonar restrictiva, gingivitis, hidronefrosis y estrechamiento del tubo digestivo. La presencia de abscesos perirrectales y de infecciones cutáneas recurrentes, como foliculitis, granulomas cutáneos y lupus eritematoso discoide también sugiere una EGC (31).

### **1.10.3 DATOS DE LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA**

El uso de la prueba de tinción con nitroazul de tetrazolio (NBT) sigue estando muy extendido para el cribado de la EGC, aunque cada vez se aplica más la citometría de flujo, método más exacto basado en la fluorescencia de la dihidrorrodamina 123 (prueba DHR). La DHR detecta la producción de oxidasa, ya que su fluorescencia aumenta tras la oxidación por efecto de  $H_2O_2$  (31).

Los neutrófilos procedentes de pacientes con EGC presentan una actividad normal de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). No obstante, algunos sujetos con probable EGC poseen neutrófilos cuya actividad G6PD es deficitaria. Los eritrocitos de estos

pacientes también carecen de la enzima y los enfermos sufren hemólisis crónica. La EGC se distingue del déficit de G6PD en que este último cursa con anemia hemolítica y con una reducción notable de la actividad de G6PD en los eritrocitos, que es normal en la EGC (31).

La formación de granulomas y los procesos inflamatorios constituyen las características de la EGC y pueden ser los síntomas iniciales que obligan al estudio inmediato de la enfermedad.

#### **1.10.4 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA**

El trasplante de médula ósea es la única curación conocida para la EGC. Antes de proceder al trasplante se emplean medidas enérgicas de soporte junto con la administración de interferón alfa recombinante. Como parte del tratamiento de sostén, se prescribe a los pacientes con EGC trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral para la profilaxis de las infecciones. La mayoría de los abscesos precisa drenaje quirúrgico para su tratamiento y diagnóstico. Suele ser prolongado el uso de antibióticos. Si hay presencia, sin foco infeccioso evidente, conviene practicar radiografías de tórax y óseas, así como tomografía de hígado para determinar la presencia de neumonía, osteomielitis o abscesos hepáticos. No siempre resulta posible establecer la causa de la fiebre y a menudo se precisa tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro por vía parenteral. La velocidad de sedimentación globular ayuda a establecer los días de tratamiento antibiótico (31).

Las infecciones por especies de *Aspergillus* precisan tratamiento con Anfotericina B. Los corticosteroides pueden resultar útiles para el tratamiento de los niños con obstrucción aórtica y uretral. Los granulomas responden a dosis reducidas de prednisona (0.5mg/24h); el tratamiento se debe ir reduciendo a lo largo de varias semanas.

El interferón alfa (50mg/m<sup>2</sup> tres veces a la semana) puede reducir el número de infecciones graves (31).



## 2. CASO CLÍNICO

LMGA

14 años

Masculino

Originario del Valle de Chalco.

**ANTECEDENTES PERINATALES:** Producto de la gesta 1 hijo de madre de 15 años, control prenatal regular desde el primer trimestre, ingesta de multivitamínicos, aplicación de una dosis de toxoide tetánico, niega enfermedades o complicaciones durante la gestación. Obtenido a los 8 meses por parto eutócico atendido por partera. Lloro y respira al nacer, se ignora Apgar y Silverman-Andersen. Peso al nacer de 2400g, estuvo tratado con medicamentos no especificados durante las primeras tres semanas de vida.

**ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:** Sin relevancia para su padecimiento.

**ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS:** Nivel socioeconómico bajo. Madre soltera, trabaja como costurera.

Cuenta con 2 hermanos aparentemente sanos. Ablactación, destete y desarrollo psicomotor adecuado.

**ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:** A los 18 meses de edad presenta cianosis al llanto, a los 2 años de edad le diagnostican un soplo cardiaco al cual refieren fisiológico. A los 11 años de edad presenta crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas, con supravversión de la mirada, relajación del esfínter anal, vomito, precedidas de cefalea. Presentando 1 cada 2 a 3 meses. Hospitalizado en septiembre del 2003 por estado epiléptico presentando 6 a 7 crisis convulsivas sin recuperar el estado de alerta. Se inicia tratamiento anticonvulsivante no especificado el cual suspende cuatro meses antes del padecimiento actual sin indicación medica. La última crisis convulsiva la presenta 15 días antes del padecimiento actual. Refieren esquema básico de vacunación completo.

**PADECIMIENTO ACTUAL:** Acude a nadar a un arroyo en Altamirano, Guerrero el 230804, y al realizar un clavado sufre un golpe con presencia de solución de continuidad en el tercio proximal de la cara anterior de la tibia izquierda y en la región inguinal ipsilateral. Inicia el 240804 presentando aumento de volumen en región inguinal y lumbar izquierda y dolor leve en zona pretibial, prurito y formación de

ulcera. El 250804 aumenta el volumen de la región inguinal con eritema y aumento de la temperatura local, agregándose hipertermia vespertina no cuantificada, malestar general, dolor en la región lumbar, debilidad y postración, tratado con paracetamol. Continúa con fiebre diaria de predominio vespertino de 38.6° C, escalofríos, tos seca esporádica en accesos, se agrega polidipsia y nicturia. El 290804 acude con un médico quien indica tratamiento con ambroxol, metamizol y dicloxacilina 50mg/kgd y ampicilina 50mg/kgd dando seis dosis de cada una. Por la noche presenta vómito de contenido gastrointestinal. El 300804 presenta palidez y postración por lo que acude a Centro de salud donde se observa aumento del esfuerzo respiratorio por lo que se traslada al Hospital General de Coyuca de Catalán, donde se recibe hipotenso y con datos de vasodilatación, iniciando manejo con cargas rápidas y penicilina inicialmente, cambiando posteriormente esquema antibiótico a Cefotaxime y Dicloxacilina (sic). Incrementa la dificultad respiratoria, diagnostican insuficiencia cardíaca congestiva, hepatoesplenomegalia le solicitan un ultrasonograma reportando hepatomegalia a expensas de lóbulo hepático derecho, con aumento de la ecogenicidad, esplenomegalia de 11.9 x 4.1cm, riñones de 9.8 x 4cm, con disminución de la ecogenicidad y dilatación calicial. Se refiere con palidez y leve tinte icterico por lo que sospechan endocarditis bacteriana e insuficiencia cardíaca congestiva motivo de referencia al Instituto Nacional de Pediatría. Se recibe el 310804 conciente, quejumbroso, con habla entrecortada, hidratado, palidez de tegumentos con leve tinte icterico, normocéfalo, con buena implantación de cabello, ojos simétricos con pupilas isocóricas, reflejo pupilar normal, oídos, nariz y garganta sin alteraciones, cuello cilíndrico con aumento de volumen en región lateral derecha indurado doloroso a la palpación, sin ingurgitación yugular, los campos pulmonares con hipoventilación bilateral, estertores crepitantes bilaterales de predominio en las bases, movimientos de amplexión y amplexación simétricos, dificultad respiratoria a expensas de tiros intercostales, aleteo nasal y quejido respiratorio, ruidos cardiacos rítmicos, taquicárdico con soplo sistólico grado IV/VI. Abdomen con resistencia muscular voluntaria, aumento de volumen de predominio en cuadrante superior derecho, dolor a la palpación, hígado a 2-3cm por debajo del borde costal derecho, peristalsis incrementada, genitales adecuados a edad y sexo, en región lumbar con aumento de volumen, eritema de 3x3.5cm en región lumbar izquierda con costra central. Extremidades simétricas con aumento de volumen y eritema en la cara anterior de la región proximal de muslo izquierdo de 14x10cm con zona central indurada de 3x4cm con costra, solución de continuidad en el tercio proximal de la cara

anterior de la tibia ipsilateral. Pulsos periféricos filiformes, centrales disminuidos, llenado capilar de 3 segundos, tensión arterial de 71/22. se toma radiografía de tórax en la cual se observa infiltrado retículo endotelial bilateral de predominio en las bases pulmonares, silueta cardiaca con ápex redondeado dirigido hacia abajo con ICT de 52%. Con estos datos se realiza el diagnostico de choque mixto caliente (séptico y cardiogénico) con foco infeccioso en piel y pulmones e insuficiencia respiratoria por lo que se realiza intubación orotraqueal, se mantiene la vía aérea permeable en posición de olfateo se preoxigena con bolsa válvula mascarilla con oxígeno al 100%, previa sedación y relajación con midazolam 100mcgkgdo y vecuronio 100mcgkgdo. Se realiza laringoscopia y se colocación cánula orotraqueal en el primer intento, conectándolo a ventilador de volumen en modo controlado con parámetros altos. El manejo del choque se realiza con 3 cargas rápidas de solución cristaloides, al no presentar mejoría se inicia manejo con aminas vasoactivas, dobutamina 10mcgkgmin y dopamina a 10mcgkgmin, al no responder, se disminuye progresivamente la dopamina y se inicia norepinefrina a 0.05mcgkgmin (Dosis respuesta). Dos días después se inicia milrrinona 0.3mcgkgmin por presentar datos de hipertensión pulmonar con disminución paulatina de la dobutamina y norepinefrina. Se toma biometría hemática con Hb: 13.2, leucocitos: 25,800, segmentados: 94%, linfocitos: 5%, Bandas: 2%, plaquetas: 135,000, VSG: 18, TP: 28.8%, TTP: 40 segundos y Química sanguínea: Glucosa: 82, BUN: 61, Creatinina: 4.4, lactato: 24, Calcio: 5.6 BT: 4.8, BI: 1.6, BD: 3.55, AST: 81, ALT: 51, DHL: 462. Se inicia tratamiento antibiótico por vía parenteral con dicloxacilina 100mgkgd y ceftriaxona 100mgkgd y amikacina a 15mgkgd como sinergizante previa toma de muestras para cultivo de sangre, secreción orotraqueal, heces y LCR. El citológico y citológico del LCR reporta: Microproteínas: 251, Glucosa: 37, aspecto xantocrómico, sin película, células: 1296, PMN: 50%, MN: 50%. Frotis y coagulación: negativa. Se realiza el diagnostico de Estenosis aórtica, reportando en el ecocardiograma: estenosis subvalvular aórtica gradiente máximo: 61 mmHg, gradiente medio: 33 mmHg y membrana subvalvular.

Se mantiene con parámetros altos de ventilador y líquidos a requerimientos basales, gradualmente se van disminuyendo las aminas de manera dinámica por presentar mejoría parcial del estado hemodinámico. El 050904 presenta datos de enfisema subcutáneo, se toma radiografía de tórax en la cual se ven imágenes sugestivas de neumomediastino secundario a barotrauma. El 070904 se agregan evacuaciones melénicas, presenta deterioro respiratorio por lo que se solicita una radiografía de tórax

en la cual se observa neumotórax izquierdo colocándose sonda pleural en hemitórax izquierdo presentado mejoría respiratoria. Continúa con parámetros altos de ventilador e inestable hemodinámicamente por lo que se incrementa el apoyo inotrópico con dobutamina, dopamina y norepinefrina a las dosis antes mencionadas y líquidos altos.

El 090904 por la mala evolución que presenta se realiza nueva punción lumbar, reportándose: Microproteínas: 383, Glucosa: 73, aspecto turbio, sin película, Células: 50, PMN: 38%, MN: 62%. Ese mismo días se reporta en el cultivo de LCR de su ingreso *Chromobacterium violaceum*, realizando diagnostico de Meningitis y neumonía por esta bacteria, suspendiéndose la dicloxacilina y la ceftriaxona e iniciando manejo con meropenem a 20mg/kgd.

Teniendo el antecedente epidemiológico de haber tenido contacto con agua dulce y el rápido deterioro del cuadro, se realiza prueba de reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) para descartar EGC, el cual se reporta sin reducción de neutrófilos, lo cual es positivo para el diagnostico de la EGC. El 100904, a la exploración física ya sin sedación ni relajación, no presenta respuesta a estímulos dolorosos, sin movimientos espontáneos, ni automatismo respiratorio, midriasis bilateral sin respuesta pupilar a estímulos luminosos, sin reflejo corneal. Datos clínicos sugestivos de muerte cerebral. Se solicita tomografía cerebral hallando múltiples abscesos de pequeño tamaño. El mismo día se realiza electroencefalograma y gammagrama de perfusión cerebral reportando datos compatibles con muerte cerebral, presentando paro cardiorrespiratorio, falleciendo a las 11.50 hrs.

### 3. DISCUSION

El *Chromobacterium violaceum* es un bacilo gram-negativo aerobio y anaerobio facultativo, saprofitico, catalasa positivo, móvil de longitud media que se encuentra generalmente en tierra y agua de áreas tropicales y subtropicales, la infección por lo general es adquirida durante los meses de junio y septiembre (1).

En este trabajo se reporta el caso de un paciente masculino de 14 años de edad el cual adquirió la infección al sufrir una lesión de tejidos blandos al nadar en agua contaminada. Podría deberse a que la temperatura del medio ambiente en las latitudes 35° Norte y Sur se mantiene por lo general arriba de 30° C, siendo esta una temperatura propicia para el desarrollo de la bacteria. El Estado de Guerrero y el sureste mexicano se caracterizan por tener un clima calido el cual es idóneo para el desarrollo de la bacteria. A pesar de esto en la literatura mexicana no se cuenta con reporte de infecciones por esta bacteria; esto puede deberse a la falta de su conocimiento y no considerarlo dentro de los diagnósticos iniciales (7).

Desde 1927 que se diagnosticó el primer caso en humanos, hasta la fecha se tiene el reporte de 65 casos a nivel mundial. La mayoría confinados a las regiones antes mencionadas, principalmente en el sureste de Estados Unidos y Asia (1).

Este trabajo reporta el primer caso en la literatura mexicana y el primero en este Instituto.

Hasta 1998 se habían reportado 34 casos en la literatura y en un corto tiempo se han reportado casi la mitad de lo que se había reportado antes. Esto podría deberse a que se tiene mayor conocimiento de la epidemiología y patogenia de la bacteria, considerándose actualmente entre los diagnósticos diferenciales iniciales de los médicos tratantes de estas regiones.

En nuestro caso no se considero como diagnostico diferencial; dado que las características clínicas y epidemiológicas que presentaba el paciente orientaban a pensar en microorganismos habituales como *S. aureus*, pero debido a la mala respuesta al

tratamiento se considero la posibilidad de gérmenes no habituales, obteniéndose el diagnostico por medio de los cultivos solicitados.

En la literatura se reporta que las manifestaciones clínicas son inespecíficas y dependen de la vía de entrada. Cuando la vía de entrada es la piel se presenta como vesículas, maculas equimóticas, rash maculopapular, úlceras, nódulos subcutáneos, celulitis, linfangitis y gangrena. En este paciente la vía de entrada aparente fue la piel presentando datos iniciales de celulitis, con linfadenitis inguinal y abscesos en los sitios de lesión y región lumbar izquierda.

A su ingreso con datos de choque mixto caliente que requirió de manejo intensivo con soluciones, aminos y antibióticos, terapia con soporte ventilatorio, con mala evolución de la neumonía y deterioro neurológico.

Se reporta que es raro que la infección se presente con neumonía, y esta relacionada a la aspiración de agua contaminada, como en los casos de casi ahogamiento; siendo la neumonía la presentación inicial de afección sistémica en nuestro paciente, además de meningitis siendo ambas entidades de presentación poco habitual.

La edad de presentación no esta bien establecida, pero en los extremos de la vida es raro que se presente. Aun así se tienen reportes de casos en recién nacidos y lactantes, siendo la fuente de infección el agua de baño contaminada. Tampoco se ha observado predominio por raza o sexo.

El tiempo entre la exposición y la presentación clínica varia de 3 días a 15 meses, no obstante el paciente inicio el cuadro clínico desde el primer día de exposición (1).

Algunos autores consideran que la sepsis es la forma de presentación mas frecuente asociada a EGC y a la disfunción de neutrófilos (21,8). En este caso no se tenían antecedentes de enfermedad en la familia y el paciente no había tenido historia sugestiva de inmunodeficiencia. Sin embargo ante el rápido deterioro que presento, se realizo la prueba de reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT), resultando en cero (normal: 20-100). La muestra de hematoxilina y eosina mostraba coloración roja de los

neutrofilos, siendo pequeños con núcleo central. Estableciendo el diagnóstico de EGC. Se realizó la prueba a la madre para descartar herencia ligada al X, resultando normal. El aislamiento de la bacteria hace el diagnóstico, se ha aislado de diversos líquidos corporales y de los abscesos, siendo el sitio más frecuente: piel, hígado, bazo, riñones e infrecuentemente pulmones y cerebro. En el caso del paciente el aislamiento de la bacteria se realizó en secreción traqueal y en líquido cefalorraquídeo. La literatura reporta que crece fácilmente en medios comunes y que la dificultad en el aislamiento es debido a que frecuentemente se considera contaminación. Además algunas cepas no son pigmentadas lo que se confunden fácilmente con *Vibrionaceae* y *Aeromonas* (7). En zonas endémicas de melioidosis se confunde fácilmente con *P. pseudomallei*, debido a su similitud microbiológica, epidemiológica y clínica (24).

Ante el rápido deterioro neurológico, se realiza una tomografía de cráneo en donde se identificaron múltiples imágenes redondas hiperdensas en el cerebro compatibles con pequeños abscesos, lo que condiciona muerte cerebral.

Se ha descrito que el tratamiento consiste en el uso oportuno de antibióticos, mostrando sensibilidad a fluoroquinolonas, aminoglucósidos, imipenem, cloramfenicol, tetraciclinas, e incluso trimetoprim- sulfametoxazol. Presentando resistencia a betalactámicos y a cefalosporinas, excepto ceftazidime y cefotaxime (21).

Se recomienda que la terapéutica antimicrobiana sea por vía parenteral, reportándose varios casos exitosos al utilizarla por dos a cuatro semanas, sin embargo algunos autores recomiendan que se utilice una semana más después de que todos los focos de infección se resuelvan por el riesgo de recidiva; y otros autores recomiendan que se prolongue el tratamiento por vía oral hasta por lo menos tres meses. Se tienen reportes de recaídas hasta 45 días después de una aparente resolución, por lo que se recomienda dar seguimiento a largo plazo.

El pronóstico es malo se tiene un porcentaje de mortalidad hasta del 75% cuando la infección es diseminada, siendo en este caso fatal.

Debido a la naturaleza fulminante y lo raro de la infección, solo pocos pacientes reciben un adecuado tratamiento antibiótico. La bacteria, particularmente las cepas no pigmentadas pueden ser consideradas de manera incorrecta de baja virulencia y cuando se aísla de los cultivos se le considera un contaminante. Es sensible a tetraciclinas, cloramfenicol, eritromicina, estreptomina, carbenicilina y gentamicina (13).

#### 4. CONCLUSIONES

La infección por *Chromobacterium violaceum* es rara, pero frecuentemente fatal, más cuando esta relacionada a inmunodeficiencias primarias que alteren la fagocitosis como es el caso de la EGC. El diagnóstico y el tratamiento oportuno juegan un papel fundamental en el pronóstico de la enfermedad. Por lo que es importante tener conocimiento acerca del microorganismo, su virulencia, tratamiento y pronóstico. En México no hay casos documentados de infección por esta bacteria, eso refleja que se ignora su existencia o por lo menos su virulencia, como germen causal de infecciones sistémicas y usualmente fatales.

En la literatura internacional se reportan esporádicamente, habiendo más experiencia en la literatura veterinaria aunque también es esporádica.

Se debe entrenar al personal médico y de laboratorio para la identificación temprana, de este agente causal para la realización de diagnósticos tempranos y oportunos y no considerarlos como flora contaminante.

Este trabajo tiene como finalidad, revisar minuciosamente la literatura internacional, para condensar en un documento las características mas importantes de la bacteria que nos permita lograr un diagnostico específico y temprano para establecer el tratamiento de manera oportuna y eficaz.



## EVOLUCION RADIOLOGICA



**Día 1**



**Día 2**



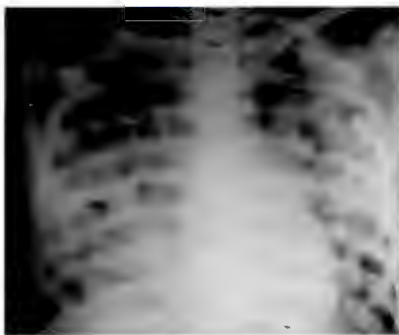
**Día 3**



**Día 4**



**Día 5**



**Día 6**



**Día 7**



**Día 8**



**Día 9**

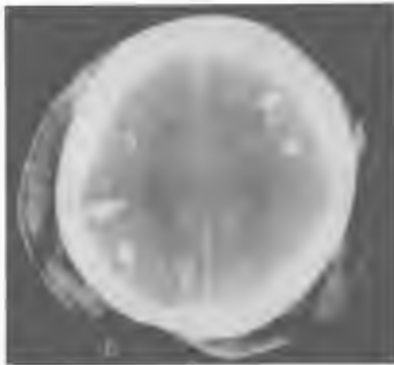
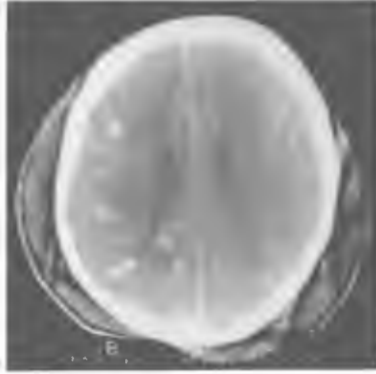


**Día 10**



**Día 11**

**ABSCESOS CEREBRALES**  
**100904**



## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Hung LM, South Road CH. *Chromobacterium violaceum* infection in children: a case of fatal septicemia with nasopharyngeal abscess and literature review. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(7): 91-94.
2. William M, Johnson M, Arthur F, et al. Fatal *Chromobacterium violaceum* septicemia. *J. Clin. Path* 1971; 56: 400-406.
3. Haselkorn R. The complete genome sequence of *Chromobacterium violaceum* reveals remarkable and exploitable bacterial adaptability. *An Acad Bras* 2003; 100(20): 11660-11665.
4. Auerbach. Infectious dermatitis (Freshwater bacteria) en: *Wilderness medicine*. Editorial Mosby 4ta ed, 2001. pp: 1512-1518.
5. Cohen, Powderly. Miscellaneous aerobic gram-negative bacilli en: *Infectious diseases*. Editorial Elsevier 2da ed, 2004. 2222-2225.
6. Kaufman SC, Ceraso D, Schugurensky A. First case report from Argentina of fatal septicemia caused by *Chromobacterium violaceum*. *J Clin Microbiol* 1986; 23(5): 956-958.
7. Murray P, Baron E, Pfaller M, et al. Unusual gram-negative bacteria, including *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Pasteurella*, and *Streptobacillus* en: *Manual of clinical Microbiology*. Editorial ASM Press, 6ta edición. 1995, pp. 503-504.
8. Dromigny JA, Fall AL, Diofur S. *Chromobacterium violaceum*: a case of diarrhea in Senegal. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(6): 573-574.

9. Lee J, Kim S, Nahm CH, Chol JW, et al. Two cases of *Chromobacterium violaceum* infection after injury in a subtropical region. *J. Clin Microbiol* 1999; 37(6): 2068-2070.
10. Leon L, Miranda C, De Souza A.O, Duran N. Antileishmanial activity of the violacein extracted from *Chromobacterium violaceum*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 449-450.
11. Fantinatti-Garborggini F, Almedia R, Portillo V, et al. Drug resistance in *Chromobacterium violaceum*. *J. Infect Dis* 2004; 21: 707-709.
12. John E, McGrowan J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, the major pathogen of this genus, is cause of endocarditis, severe forms of periodontal disease en: Mandell : Principles and Practice of Infectious Diseases, 5<sup>th</sup> ed 2000, pp: 2460-2465.
13. Robert E, Tucker E, William G. Osteomyelitis associated with *Chromobacterium violaceum* sepsis. *J Bone and Joint Surg* 1979; 61(6): 949-951.
14. Midani S, Rathore M. *Chromobacterium violaceum* infection. *South Med J* 1998; 91(5): 464-466.
15. Yee Ti L, Tan WC, Chong A, et al. Non fatal and fatal infections by *Chromobacterium violaceum*. *Clin infect Dis* 1993; 17: 505-507.
16. Ian S, Wilkey, McDonald A. A probable case of *Chromobacterium violaceum* infection in Australia. *Med J Aust* 1983; 2: 39-40.
17. Petrillo V.F, Severo V, Santos M, Edelweiss E.L. Recurrent infection with *Chromobacterium violaceum*: first case report from South America. *J Infect* 1984; 9: 167-169.

18. Arthur J, Starr, MD, Larry S, Cribbett, et al. *Chromobacterium violaceum* presenting as a surgical emergency. *South Med J* 1981; 74(9):1137-1139.
19. Hiraoka N, Yossioka K, Inoue K, Kawahito Y, et al. *Chromobacterium violaceum* sepsis accompanied by bacteria-associated hemophagocytic syndrome in a Japanese Man. *Arch Intern Med* 1999; 159(26):1623-1624.
20. Martin J, Brimacombe J. *Chromobacterium Violaceum* Septicemia: The intensive care management of two cases. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20(1): 88-90.
21. Chattopadhyay By A, Kumar V, Bhat N, et al. *Chromobacterium violaceum* Infection: A rare but frequently fatal disease. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 108-110.
22. Diagnostic Microbiology, Chapter 31 *Vibrio, aeromonas, plesiomonas shigelloides, and chromobacterium violaceum* Bailey & Scott's 2002 ed. Eleventh Edition, pp 423-433
23. Georghiou PR, O'Kane G, Siu S, et al. Near-fatal septicemia with *Chromobacterium violaceum*. *Med J Aust* 1989; 150: 720-721.
24. Lawrence HS, Tucker AG. Necrotizing external otitis and *Chromobacterium violaceum*. *Oto-Rhino-Laryngologia Nova* 2001; 11:306-307.
25. Huffam S E, Nowotny M J, Currie B J. *Chromobacterium violaceum* in tropical northern Australia. *MJA* 1998; 168: 335-337.
26. Andres E, Suarez, Bruce W, James M, et al. Nonfatal Chromobacterial sepsis. *South Med J* 1986; 79(9): 1146-1148.
27. Shenoy S, Baliga S, Wilson G, et al. *Chromobacterium violaceum* septicemia. *Indian J Pediatr* 2002; 69(4): 363-364.



28. Groves M. G, Strauss J, Abbas J, Davis C. Natural infections of Gibbons with a bacterium producing violet pigment. *J Infect Dis* 1969; 120(5): 605-610.
29. Kuo D, Jerrard D. Environmental insults: smoke inhalation, submersion, diving, and high altitude. *Am J Emerg Med* 2003; 2: 135-143.
30. Schwartzmann G, Brondani da Rocha A, Berlinck R, Jimeno J. Marine organism as a source of new anticancer agents. *The Lancet Oncology* 2001; 2(4): 1123-1135.
31. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. El sistema fagocítico (Enfermedad Granulomatosa crónica) en: Nelson tratado de Pediatría. Editorial Mc Graw Hill, 16va ed, 2000. pp: 679-680.
32. Heywoth P G, Cross A R, Curnutte J T. Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 578-584.
33. Segal B H, Holland S M. Primary immune deficiencies: Presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47 (6): 196-209.