

Staphylococcus lugdunensis

Ricardo Verdaguer Rius

**Servicio de Microbiología. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge.
Hospitalet de Llobregat (Barcelona)**

Los estafilococos coagulasa negativos son frecuentemente aislados en muestras de origen humano, animal y también en muestras ambientales. El significado clínico de estos microorganismos es, en muchos casos, difícil de resolver, ya que el hábitat natural de la mayoría de especies es la piel y las membranas mucosas. Por este motivo, generalmente, los estafilococos coagulasa negativos se consideran contaminantes de origen cutáneo, aunque también pueden ser causa frecuente de infecciones nosocomiales. Por otro lado, el hecho de que la identificación de los estafilococos coagulasa negativos a nivel de especie no sea una práctica habitual en muchos laboratorios de Microbiología Clínica lleva consigo que sea más difícil su valoración.

Staphylococcus lugdunensis es una especie de estafilococo coagulasa negativo descrita por Freney *et al.* en 1988; el término *lugdunensis* deriva de Lugdunum, nombre latino de Lyon, ciudad donde fue aislado por primera vez. Tras esta descripción, *S. lugdunensis* fue inicialmente relacionado con endocarditis, en las que se comporta como un patógeno con un importante potencial agresivo. Posteriormente, se ha asociado a un amplio espectro de infecciones, en su mayoría leves, pero más habituales que la endocarditis, siendo las más frecuentemente descritas las infecciones de la piel y de tejidos blandos.

En estos últimos años, *S. lugdunensis* ha pasado de ser un hallazgo ocasional en procesos patológicos humanos a tener un notable incremento y a ser cada vez más frecuente su aislamiento, lo que puede deberse tanto a un mejor conocimiento de sus características, como a un mayor índice de sospecha. Sin embargo, es posible que su incidencia siga aún subestimada si no se efectúa una búsqueda activa de este microorganismo, y por tanto quede incluido dentro del grupo de los estafilococos coagulasa negativos no identificados, o se confunda con *Staphylococcus aureus*.

Por consiguiente, creemos que tanto la adopción de un esquema orientativo simple, que sería de gran ayuda para la caracterización de esta especie, como el tener presente a *S. lugdunensis* entre los estafilococos coagulasa negativos con capacidad patogénica para el hombre, podría suponer un mayor y mejor conocimiento de las infecciones causadas por este microorganismo.

ACCION PATÓGENA

El nicho ecológico más habitual de *S. lugdunensis* es la piel, sobre todo la de la región perineal, en contraste con *Staphylococcus epidermidis*. No obstante, mientras que algunos autores lo consideran un comensal habitual de las superficies cutáneas, otros sólo lo han encontrado en ella ocasionalmente. En cuanto a otras localizaciones, no hay estudios documentando o rechazando la presencia de este microorganismo en la orofaringe. Sin embargo, Herchline *et al.* refieren un 8,4% *S. lugdunensis* procedentes de muestras respiratorias de un total de 155 aislamientos. Por otro lado, Kralovic *et al.* publican un caso de endocarditis aparecida tras un absceso dental con la consiguiente extracción dentaria como la causa más probable del desarrollo de la enfermedad.

Hasta ahora, pocos han sido los factores específicos de virulencia completamente establecidos en *S. lugdunensis*. Este microorganismo expresa factores de virulencia de una

forma más similar a *Staphylococcus aureus* que a otros estafilococos coagulasa negativos, tales como su capacidad de unión a la matriz proteica extracelular, a la fibronectina y al fibrinógeno. Otros posibles factores que, de forma variable, han sido implicados, incluyen las hemolisinas α y δ , lipasas, esterases, proteasas y el glucocálix, aunque las cepas de *S. lugdunensis* producen limo (*slime*) en una baja proporción, y son bastante inertes en la elaboración de exoproteínas. Además, se ha demostrado la presencia de secuencias relacionadas con el gen regulador accesorio (*agr*) en *S. lugdunensis*; se considera que *agr* es el gen más importante determinante de la virulencia en *S. aureus*.

Su patogenicidad ha sido estudiada por Lambe *et al.* evidenciando una mayor capacidad para dar lugar a infecciones supuradas respecto a otros estafilococos coagulasa negativos; estos autores demuestran, en el modelo experimental del ratón, una mayor patogenicidad de *S. lugdunensis*, incluso sin que sea necesaria la presencia de cuerpos extraños en el foco, y llegan a la conclusión de que debería ser considerado un patógeno potencial. También, diversos trabajos clínicos sobre esta especie han puesto de manifiesto el carácter particularmente invasivo y destructivo con el que puede manifestarse. Así, en numerosos casos de endocarditis estudiados, se observó una afectación preferente de las válvulas naturales, y no las protésicas, característica muy poco frecuente en los estafilococos coagulasa negativos. Se constató además una gran capacidad de destrucción valvular asociada a la formación de abscesos, seguida de una rápida evolución del proceso, obligando, con frecuencia, al reemplazamiento valvular y dando lugar a una elevada mortalidad (>50%).

En la mayoría de aislamientos clínicos, *S. lugdunensis* es el responsable de la enfermedad. Sólo una minoría (<20%), podrían ser considerados como contaminantes o colonizantes, de ahí que deba ser considerado habitualmente como un patógeno, a menos que la evidencia posterior sugiera lo contrario.

S. lugdunensis causa infección principalmente en el ámbito intrahospitalario y en pacientes que suelen presentar alguna enfermedad de base, pero aún es prematuro para poder definir cuáles son los factores predisponentes; sin embargo, la diabetes, la inmunodepresión, las neoplasias, la insuficiencia renal crónica, los traumatismos y el haber sido sometido el paciente a una intervención quirúrgica son los factores de riesgo que se describen con más frecuencia. La piel, y concretamente las abrasiones cutáneas constituyen la puerta de entrada más habitual.

CUADROS CLÍNICOS

S. lugdunensis es responsable de un amplio espectro de infecciones, siendo las ocasionadas con mayor frecuencia las de la piel y los tejidos blandos, tales como la celulitis y los abscesos subcutáneos, a diferencia de lo que ocurre con otros estafilococos coagulasa negativos. Pero también se han comunicado casos de endocarditis, en algunos pacientes después de una vasectomía reciente (probablemente debido a la colonización de la región perineal), infecciones relacionadas con catéteres, bacteriemias, etc. Curiosamente, este microorganismo presenta una fuerte asociación y es uno de los principales agentes etiológicos de las mastitis no puerperales, de aparición espontánea o con un antecedente quirúrgico previo, a veces con un curso clínico recurrente con respuesta incompleta al tratamiento antibiótico. Se han descrito también casos de osteomielitis crónica, artritis, en ocasiones después de una artroscopia, abscesos cerebrales, infecciones relacionadas con prótesis intravasculares, peritonitis asociadas a la diálisis peritoneal ambulatoria, infecciones del tracto urinario, y endoftalmis postquirúrgicas.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO E IDENTIFICACIÓN

La correcta identificación de *S. lugdunensis* mediante las pruebas habituales utilizadas en muchos laboratorios de Microbiología no siempre se consigue, debido en parte a la similitud de sus colonias con las de *S. aureus* y también, por otro lado, a las diversas coincidencias bioquímicas con éste y con otros estafilococos coagulasa negativos. Así lo demuestran los resultados obtenidos en este Control de Calidad SEIMC.

Para realizar el diagnóstico microbiológico de las infecciones ocasionadas por *S. lugdunensis*, en primer lugar se deberá efectuar el procesamiento de los productos patológicos y su correspondiente cultivo bacteriano según recomendaciones habituales para cada tipo de muestra. A las 18-24 h de incubación en agar sangre, *S. lugdunensis* suele manifestarse como un cultivo generalmente heterogéneo, de diversos tamaños de colonias, y diferente expresión de la β -hemólisis; la prolongación del tiempo de incubación hasta 48-72 h permite poder observar unas colonias mucho más homogéneas y que presentando a su vez un aspecto más típico; estas colonias son blanco-amarillentas, cremosas y con un pequeño halo de β -hemólisis (a diferencia de la β -hemólisis más ancha de *S. aureus*).

Si ante la presencia de unas colonias como las que hemos descrito y que dan una reacción de la catalasa fuertemente positiva efectuamos una detección del factor de afinidad con el fibrinógeno (*clumping factor*) usando plasma de conejo o plasma humano en portaobjetos (el plasma humano es preferible para la detección del *clumping factor* en *S. lugdunensis*), o mediante aglutinación en tarjetas con Staphaurex (Wellcome), Slidex Staph-Kit (bioMérieux), Staphyloslide (BBL) o Pastorex Staphplus (Sanofi Pasteur) detectaríamos este factor entre un 60-80% de cepas de *S. lugdunensis*, pero también en todas las cepas de *S. aureus*. Por lo tanto, esta prueba podría ser motivo de confusión entre *S. aureus* y *S. lugdunensis* si no se recurre a la prueba de la coagulasa libre en tubo o a la detección de la producción de desoxirribonucleasa, ambas pruebas negativas para *S. lugdunensis*, aunque hay cepas que producen una pequeña cantidad de desoxirribonucleasa. No obstante, por lo que se refiere a la detección del factor de afinidad con el fibrinógeno en *S. lugdunensis*, cuando se produce la reacción, ésta suele ser más tardía y débil que la observada en *S. aureus* y, según algunos autores, podría estar influida por el medio de cultivo y los sucesivos pases realizados.

En la identificación de *S. lugdunensis* existen dos pruebas bioquímicas que resultan fundamentales para diferenciarlo del resto de estafilococos coagulasa negativos:

- **Producción de ornitina decarboxilasa (ODC)**, principal característica bioquímica siempre presente en este estafilococo; sin embargo, hay que tener en cuenta que otros estafilococos coagulasa negativos también pueden ser ODC positivos, por ejemplo algunas pocas cepas de *S. epidermidis* y, todavía más raramente, algunas de *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus warneri*.
- **Prueba de la pirrolidonil-arilamidasa (PYR)**, positiva en *S. lugdunensis* pero negativa en *S. epidermidis* y *S. warneri* (dos de las especies que pueden decarboxilar la ornitina); *S. haemolyticus* es PYR positivo y, muy excepcionalmente, ODC positivo, pero si se añade para mayor seguridad la prueba de la acidificación de la manosa se llegaría a una diferenciación definitiva. Las cepas de *S. lugdunensis* utilizan este azúcar mientras que las de *S. haemolyticus* no, y además esta última especie carece siempre de factor de afinidad con el fibrinógeno. Otro criterio orientativo es que, mientras *S. lugdunensis* presenta una buena sensibilidad frente a los β -lactámicos y otros antibióticos, *S. haemolyticus* generalmente es mucho más resistente.

Hay que tener en cuenta que ciertos sistemas comerciales de identificación de estafilococos, tales como API 20 Staph (bioMérieux), API Staph-Trac (Analytab Products), API Staph-Ident (Analytab Products) o MicroScan Pos Combo Panel 4 I (Dade Behring), Vitek (bioMérieux) o Pasco (Difco), pueden no identificar correctamente a *S. lugdunensis* al

no incluir la ODC en sus pruebas bioquímicas y darlo como *Staphylococcus hominis* o *S. warneri*. No obstante, podemos conseguir un aumento de la precisión del sistema incluyendo por separado una prueba de ODC. La galería API ID 32 Staph (bioMérieux) sí incluye ODC entre sus determinaciones bioquímicas consiguiendo un mayor nivel de identificación. Curiosamente, los resultados obtenidos en este Control de Calidad SEIMC muestran un nivel muy aceptable de los sistemas Microscan y Pasco, a pesar de no incluir dicha prueba.

En contraposición a diversos autores (Hébert *et al.*, Kloos *et al.*), en nuestro laboratorio se ha observado una sensibilidad constante de las cepas de *S. lugdunensis* respecto a la polimixina B, usando discos de 300 U, y mediante una técnica de difusión en placa de agar de Mueller-Hinton con un inóculo equivalente en turbidez a un patrón McFarland de 0,5. En 92 cepas estudiadas se han obtenido en todas ellas unos diámetros de halos de inhibición de crecimiento frente a la polimixina B que oscilaban entre 13 y 20 mm (criterio de resistencia: <10 mm).

La tabla 1 resume las principales pruebas de identificación para las especies de estafilococos coagulasa negativos.

SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS

La sensibilidad de los estafilococos coagulasa negativos a los antibióticos es impredecible, y depende principalmente de la especie y de la procedencia de la cepa aislada (medio hospitalario o extrahospitalario). Lo habitual, hasta la fecha, en *S. lugdunensis* es su sensibilidad a todos los grupos de antibióticos usados en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas, incluidas las penicilinas.

En la mayoría de las cepas, la investigación de la producción de β -lactamasa resulta negativa. Este hecho se considera excepcional dentro del género *Staphylococcus*, pero es algo habitual en *S. lugdunensis*, principalmente en las cepas de origen europeo. Por el contrario, en los EEUU, numerosos autores describen una proporción variable de cepas productoras de β -lactamasa que oscila entre el 24 y el 29%. A la vez, también se ha comunicado la existencia de aislamientos resistentes a los macrólidos y las fluoroquinolonas.

Efectuada una revisión de los 100 últimos aislamientos clínicos consecutivos obtenidos en nuestro laboratorio en el periodo de mayo de 1997 a setiembre del 2000, se ha observado que la mayoría de las cepas (80%) presentaron sensibilidad a todos los antibióticos analizados, pero se han detectado 14 cepas (14%) de *S. lugdunensis* con resistencia a penicilina, cinco resistentes a eritromicina y cuatro a clindamicina: dos fueron resistentes al cotrimoxazol y una a la rifampicina, no habiéndose aislado ninguna cepa resistente a la oxacilina ni al ciprofloxacino.

BIBLIOGRAFÍA

- FLEURETTE J, BÈS M, BRUN Y *et al.* Clinical isolates of *Staphylococcus lugdunensis* and *Staphylococcus schleiferi*: bacteriological characteristics and susceptibility to antimicrobial agents. Res Microbiol 1989; 140:107-118.
- FRENEY J, BRUN Y, BÈS M *et al.* *Staphylococcus lugdunensis* sp. nov. and *Staphylococcus schleiferi* sp. nov., two species from human clinical specimens. Int J Syst Bacteriol 1988; 38:168-172.
- GOMIS M, SÁNCHEZ B, MERINO P, SÁNCHEZ P, OLMEDA J, BENEZET E. Infecciones de tejidos blandos por *S. lugdunensis*. Presentación de dos casos y revisión general. Rev Clin Esp 1998; 198:433-436.

- HÉBERT GA. Hemolysins and other characteristics that help differentiate and biotype *Staphylococcus lugdunensis* and *Staphylococcus schleiferi*. J Clin Microbiol 1990; 28:2425-2431.
- HERCHLINE TE, AYERS LW. Occurrence of *Staphylococcus lugdunensis* in consecutive clinical cultures and relationship of isolation to infection. J Clin Microbiol 1991; 29:419-421.
- KLOOS WE, BANNERMAN TL. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). Manual of clinical microbiology, 7^a ed. Washington: American Society for Microbiology, 1999; pp 264-282.
- KLOOS WE, BANNERMAN TL. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev 1994; 7:117-140.
- KRALOVIC SM, MELIN-ALDANA H, SMITH KK, LINNEMANN CC. *Staphylococcus lugdunensis* endocarditis after tooth extraction. Clin Infect Dis 1995; 20:715-716.
- LAMBE DW, FERGUSON KP, KEPLINGER JL, GEMMELL CG, KALBFLEISCH JH. Pathogenicity of *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus schleiferi*, and three other coagulase-negative staphylococci in a mouse model and possible virulence factors. Can J Microbiol 1990; 36:455-463.
- LLINARES P, MOURE R, CERQUEIRO J *et al*. Endocarditis por *Staphylococcus lugdunensis*. Incidencia hospitalaria. Enferm Infecc Microbiol Clin 1998; 16:233-236.
- MURDOCH DR, EVERTS RJ, CHAMBERS ST, COWAN IA. Vertebral osteomyelitis due to *Staphylococcus lugdunensis*. J Clin Microbiol 1996; 34:993-994.
- ROS MJ, RAMÍREZ A, ARTEAGA E, ALBERTO C, GIL J, REINA J. Infección por *Staphylococcus lugdunensis*: caracterización clínico-microbiológica de 25 casos. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999; 223-226.
- SCHNITZLER N, MEILICKE R, CONRADS G, FRANK D. *Staphylococcus lugdunensis*: Report of a case of peritonitis and an easy-to-perform screening strategy. J Clin Microbiol 1998; 36:812-813.
- SHUTTLEWORTH R, COLBY WD. *Staphylococcus lugdunensis* endocarditis. J Clin Microbiol 1992; 30:1948-1952.
- VANDENESCH F, ETIENNE J, REVERDY ME, EYKYN SJ. Endocarditis due to *Staphylococcus lugdunensis*: report of 11 cases and review. Clin Infect Dis 1993; 17:871-876.

Tabla 1. Identificación de las especies de estafilococos coagulasa-negativos (las pruebas de identificación de *S. lugdunensis* aparecen en negrita).

Especie	Pigmento	Hemolisis	Clumping factor	Fosfatasa alcalina	Pirrolidin-arlamidasa (PYR)	Ornitina descarboxilasa (ODC)	Ureasa	β-galactosidasa	Novobiocina (5 µg)	Polimixina B (100 U)	Desterroxamina (1000 µg)	Acidificación (aerobia)				
												Trehalosa	Manitol	Manosa	Maltosa	Sacarosa
<i>S. epidermidis</i>	-	(V)	-	V	-	(V)	+	-	S	R	S	-	-	+	+	
<i>S. lugdunensis</i>	V	(+)	(+)	-	+	+	V	-	S	S	R	+	+	+	+	
<i>S. schleiferi</i> ssp <i>schleiferi</i>	-	(+)	+	+	-	-	-	(V)	S	S	R	V	-	-	-	
<i>S. saprophyticus</i>	V	-	-	-	-	-	+	+	R	S	R	+	+	+	+	
<i>S. auricularis</i>	-	-	-	-	V	-	-	(V)	S	S	ND	(+)	-	-	V	
<i>S. capitis</i> ssp <i>capitis</i>	-	(V)	-	-	-	-	-	-	S	S	R	-	+	-	(+)	
<i>S. capitis</i> ssp <i>ureolyticus</i>	(V)	(V)	-	-	(V)	-	+	-	S	S	R	-	+	+	+	
<i>S. caprae</i>	-	(V)	-	(+)	V	-	+	-	S	S	ND	(+)	+	+	-	
<i>S. cohnii</i> ssp <i>cohnii</i>	-	(V)	-	-	-	-	-	-	R	S	ND	+	V	(V)	-	
<i>S. cohnii</i> ssp <i>urealyticum</i>	V	(V)	-	+	V	-	+	+	R	S	ND	+	+	(+)	-	
<i>S. haemolyticus</i>	V	(+)	-	-	+	-	-	-	S	S	V	+	V	+	+	
<i>S. hominis</i>	V	-	-	-	-	-	+	-	S	S	S	V	-	-	(+)	
<i>S. simulans</i>	-	(V)	-	(V)	+	-	+	+	S	S	ND	V	+	V	+	
<i>S. warneri</i>	V	(V)	-	-	-	-	+	-	S	S	R	+	V	(+)	+	
<i>S. xylosus</i> ^b	V	-	-	V	V	-	+	+	R	S	ND	+	+	+	+	

^aAbreviaturas: +: 90% o más de las cepas positivas; -: 90% o más de las cepas negativas; V: variable, según las cepas; (): reacciones retardadas; R: resistente; S: sensible; ND: no determinado.

^bÚnica especie de estafilococo coagulasa negativo que acidifica aeróbicamente la xilosa.