

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Scientific letters

First detection and characterization of an OXA-48-producing *Enterobacter aerogenes* isolate



Primera detección y caracterización de *Enterobacter aerogenes* productor de OXA-48

Dear Editor,

The class D beta-lactamase OXA-48 confers resistance to penicillins and decreased susceptibility to carbapenems, but has weak or no activity against expanded-spectrum cephalosporins. This enzyme was first detected in 2001 from a *Klebsiella pneumoniae* isolate from Istanbul, Turkey.¹ Since then, OXA-48-producing *Enterobacteriaceae* have been mainly described throughout the Mediterranean area and Africa as a cause of both sporadic cases and outbreaks, mainly, coexpressing extended spectrum betalactamases (ESBL). On 27 June 2011, a 65-year-old man was hospitalized at the Coronary Care Unit of the University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain, because of an ischemic coronary episode. A surgical coronary revascularization procedure was performed on the 14th day of admission. Two days after surgery the patient was feverish; empirical therapy with piperacillin/tazobactam (PTZ) was started. Seven days after surgery, purulent exudate was noted in the sternotomy wound, where *E. aerogenes* was recovered and from blood cultures on the 2nd and 10th day after surgery. PTZ was switched to meropenem when the susceptibility tests of the first blood isolate was shown to be resistant to PTZ. The infection was resolved and the patient was discharged one month later. Barrier precautions and intensive room cleaning were implemented, and no more clinical cases were detected. All isolates were found to be resistant by using a commercial panel (Wider, Francisco Soria Melguizo, Spain) to penicillins, betalactams plus betalactamase inhibitors combinations, cefuroxime, and susceptible to the third generation cephalosporins, quinolones and imipenem MIC value of all isolates was 2 mg/L. The modified Hodge test was positive for all of 3 isolates recovered from exudate and both blood cultures and all isolates showed identical *Xba*I PFGE pattern. PCR experiments followed by sequencing identified only *bla*OXA-48 gene. Conjugation experiments were performed using *E. coli* J53 azide resistant like recipient cell. Transconjugants were selected on Mac Conkey agar supplemented with ertapenem 0.25 mg/L and azide 150 mg/L. Carbapenems susceptibility of the clinical isolates and transconjugants was performed by microdilution broth. Both clinical and transconjugants isolates exhibited MICs of imipenem = 2 mg/L, ertapenem = 4 mg/L, and meropenem = 4 mg/L. Plasmid DNA extraction by using the Kiser technique revealed a plasmid of approximately 70 kb (Fig. 1). Identification of the incompatibility group of these plasmids failed using a PCR-based replicon typing method. The amplification of the phage replication protein P (RepP)² gene was carried out and positive

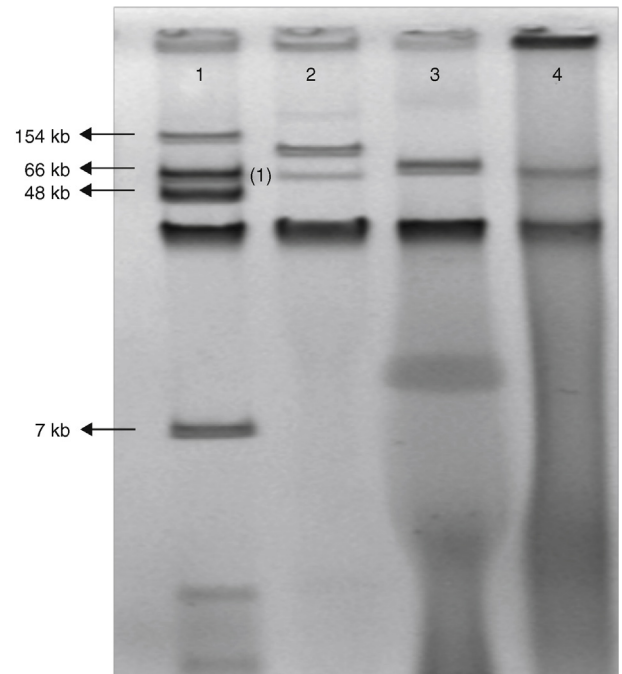


Fig. 1. Gel electrophoresis of plasmid extraction by Kiser technique from *Escherichia coli* 50192 (lane 1), *Klebsiella pneumoniae* 11978 (lane 2), *Enterobacter aerogenes* clinical isolate (lane 3) and *E. coli* J53 harboring conjugant plasmid pOXA-48 (lane 4).

Note: (1) Plasmid harboring pOXA-48 in *K. pneumoniae* 11978 sized 61.881 bp⁴.

results were obtained. All these features together suggest a close relationship with the plasmid found spreading in the Mediterranean Sea countries and in Western Europe, which possesses an Inc L/M scaffold.^{3,4} To date, this determinant has been only associated to single 60–70 kb IncL/M-type plasmid backbone.⁵ The genetic environment of the *bla*OXA-48 gene was determined by PCR using primers matching the insertion sequence IS1999 and primers matching the upstream and downstream region of the *bla*OXA-48 gene to determine the transposon type. These specific primers were designed as follows: IS1999-middle, 5'-CCTTAGAGGCCAGCATCAAGCTG-3'; OXA-48-5ext, 5'-GCAGGCATTCCGATAATCGAT; OXA-48-3ext, 5'-GGATATGCCACATCGGATGGT. Sequencing results confirmed the presence of the Tn1999.2 transposon: an IS1R insertion sequence truncated the transposase gene of IS1999 as previously described.⁶

We describe the first *E. aerogenes* isolate carrying OXA-48 in absence of ESBLs. An *E. cloacae* isolate had been previously identified in a patient in Spain during an outbreak of OXA-48-producing *K. pneumoniae*.⁷ The susceptibility pattern of OXA-48 alone confers a higher difficulty in the detection of OXA-48 producers, because the MICs of carbapenems can remain in the susceptible or interme-

diate range. Previous cases of infection or colonization by OXA-48 producers had not been detected in our hospital. Previous relation with endemic countries or a prior history of hospitalization could not be established in our case. Both the low MICs of carbapenems and the lack of epidemiological link show the current challenge of detecting and implementing effective control measures to avoid the dissemination of plasmids harboring OXA-48.

Acknowledgement

Supported by Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III – co-financed by European Development Regional Fund “A way to achieve Europe” ERDF, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015).

References

- Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:15–22.
- Carrère A, Poirel L, Yilmaz M, Akan ÖA, Feriha C, Cuzon G, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:1369–73.
- Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Huang TD, Nordmann P. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an

imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3463–4.

- Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:559–62.
- Oteo J, Hernández JM, Espasa M, Fleites A, Saéz D, Bautista V, et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. J Antimicrob Chemother. 2013;68:317–21.
- Carrère A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay A, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:2950–4.
- Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. J Antimicrob Chemother. 2013;68:89–96.

Eva Torres^{a,*}, Lorena López-Cerero^a, María Dolores Del Toro^a, Álvaro Pascual^{a,b}

^a Infectious Diseases and Clinical Microbiology Unit, University Hospital Virgen Macarena, Sevilla, Spain

^b Department of Microbiology, University of Seville, Sevilla, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: etorresev@gmail.com (E. Torres).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.10.008>

Bacteriemia espontánea del cirrótico por *Campylobacter coli*



Spontaneous bacteremia due to *Campylobacter coli* in a cirrhotic patient

Sr. Editor:

La mayor parte de las infecciones en la cirrosis están causadas por microorganismos entéricos, que se postula que sobrepasan la luz intestinal, alojándose en los ganglios linfáticos mesentéricos y accediendo así a la circulación sistémica, en un proceso globalmente conocido como translocación bacteriana¹, cuya consecuencia típica es la bacteriemia espontánea. Se presenta una asociación francamente inusual entre *Campylobacter coli* y bacteriemia, en la que el nexo de unión y condición predisponente es una cirrosis hepática.

Se trata de un varón de 46 años con cirrosis enólica en estadio B8 de Child y con índice de MELD de 13. Presentaba antecedentes de encefalopatía hepática, ascitis de buen control con diuréticos y un episodio previo de peritonitis bacteriana, por lo que realizaba profilaxis secundaria de forma indefinida con norfloxacino oral (400 mg/día), como descontaminante intestinal selectivo. No había sido sometido a ninguna maniobra invasiva en las 6 semanas previas. Ingresó por fiebre (38,6 °C) con tránsito intestinal normal y sin repercusión biológica: la presión arterial era de 100/50 mmHg y la frecuencia cardíaca de 105 latidos/min. Se extrajeron hemocultivos (BACTEC™ Lytic/10 Anaerobic/F y BACTEC™ Plus Aerobic/F). Comenzó tratamiento antibiótico empírico parenteral con ceftriaxona 2 g/día hasta que a las 48 h se evidenció el crecimiento de un bacilo gramnegativo, oxidasa positivo, identificado mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF microflex™, Bruker) como *Campylobacter coli*. El estudio de sensibilidad antibiótica se realizó según las recomendaciones de la Sociedad Francesa de Microbiología y EUCAST (*non-species-related breakpoints*). El aislamiento fue resistente a ciprofloxacino y tobramicina (CMI 4 mg/l para ambos) y sensible a eritromicina, amoxicilina-clavulánico (CMI 0,50

y 0,25 mg/l, respectivamente) e imipenem (CMI 0,19 mg/l). Se realizó tratamiento con amoxicilina-clavulánico oral (875/125 mg/8 h) durante 7 días. Los hemocultivos realizados 72 h después de finalizar el tratamiento antibiótico fueron negativos. No se encontró el foco de la infección tras un exhaustivo estudio. Se realizaron sedimento urinario y urocultivo junto con radiografías de tórax, que fueron normales. No se encontró ascitis extraíble, ni siquiera con control ecográfico. El coprocultivo fue realizado con posterioridad al aislamiento en sangre y también fue negativo. La vía biliar no estaba dilatada en la ecografía, y la tomografía computarizada de abdomen con contraste intravenoso descartó colecciones intraabdominales. Una colonoscopia, realizada como cribado de lesiones epiteliales, solo mostró divertículos en sigma sin datos de complicación alguna. La ecocardiografía transtorácica, paso previo a una eventual inclusión en programa de trasplante hepático, fue rigurosamente normal. No se documentaron shunts gruesos en el estudio ecográfico con Doppler del abdomen. Al alta le fue pautado tratamiento indefinido con rifaximina oral (400 mg/8 h). Tres meses después el paciente se mantiene compensado, sin haberse producido ningún nuevo episodio infeccioso.

Los ejemplares de *Campylobacter* son espiralados, curvos, microaerófilos y capnófilos, móviles por medio de un único flagelo polar y de metabolismo no fermentador y no oxidativo. Pertenecen a la flora intestinal de aves de corral y salvajes y del ganado porcino y bovino. La principal fuente de contaminación para el humano es el consumo de alimentos poco cocinados, productos lácteos sin pasteurizar y agua contaminada². *Campylobacter* spp. es la causa bacteriana más común de gastroenteritis, de aparición generalmente esporádica, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Las complicaciones extraintestinales son poco frecuentes: bacteriemia, descrita en la población general en alrededor del 1% de las infecciones por este microorganismo³; infecciones de la piel y tejidos blandos, endocarditis y meningitis⁴; y complicaciones diferidas de base autoinmune. *C.fetus* es más frecuentemente aislada en bacteriemias, mientras que *C.jejuni* (90%) y *C.coli* (10%) se aíslan predominantemente en muestras entéricas. El motivo por el que estas 2 últimas especies,