



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Corynebacterium urealyticum: de la clínica a la secuenciación completa del genoma

Corynebacterium urealyticum: from the bedside to complete genome sequence

Francisco Soriano

Departamento de Investigación en Microbiología Médica y Quimioterapia Antimicrobiana, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Hace cerca de 25 años que, estimulados por el servicio de urología de nuestro hospital, pusimos especial interés en la búsqueda de un posible microorganismo responsable de una patología urológica especialmente compleja. Se trataba de la cistitis incrustante, una entidad descrita en el año 1914, asociada a infección por organismos urealíticos pero que varias décadas más tarde se demostró que, en un buen número de casos, no se detectaba microorganismo responsable alguno. Un paciente estudio clínico y microbiológico de casos condujo a la demostración de una rara bacteria vagamente conocida como corineforme grupo D2 del Center for Disease Control¹. Entre los años 1985 y 1992 nuestro grupo, en colaboración con otros investigadores, demostró la etiología de un buen número de cistitis incrustantes, así como de otras patologías como pielitis, sepsis y otras infecciones¹⁻³. En el año 1992 demostramos que el agente responsable era una nueva especie del género *Corynebacterium*, para el que se propuso (y aceptó por el comité de taxonomía internacional) el nombre de *Corynebacterium urealyticum*⁴. Investigaciones realizadas en nuestro departamento en esos 7 años permitieron conocer la fisiopatología de la infección, la formación de cálculos, la epidemiología, la susceptibilidad a antibióticos así como las alternativas terapéuticas, a través de estudios clínicos y experimentales, para procesos de difícil tratamiento⁵⁻⁸. La historia de esos fascinantes años de fecunda investigación se recogió en una publicación⁹ que se realizó en homenaje al Dr. Cifuentes Delatte, uno de los urólogos que más nos estimuló en dicha investigación. A partir de nuestras primeras publicaciones muchos autores han confirmado y enriquecido nuestros conocimientos acerca de este microorganismo y la patología asociada. Entre las numerosas aportaciones realizadas hay que destacar las contribuciones de muchos colegas españoles, tanto en el campo de la taxonomía¹⁰ como de la patología¹¹⁻¹⁸. Se han descrito infecciones por *C. urealyticum* en numerosos países europeos: Alemania¹⁹, Bélgica²⁰, Francia²¹⁻²⁴, Grecia²⁵, Países Bajos²⁶, Italia²⁷, Reino Unido²⁸, Suiza²⁹ y otros. En el resto de continentes también se han descrito infecciones: Argentina³⁰, Estados Unidos³¹⁻³⁴, Marruecos³⁵, Sudáfrica³⁶, Túnez³⁷ y otros. Al mismo tiempo que se avanzaba en el conocimiento de la identidad del microorganismo

y patología asociada, se han realizado numerosísimas publicaciones, imposibles de referenciar en este artículo, acerca de su sensibilidad in vitro a numerosos antimicrobianos que confirman su multirresistencia.

Recientemente se ha conseguido secuenciar el genoma completo de una cepa de *C. urealyticum*. Con la ayuda del sistema *Genome Sequencer* se ha podido desvelar el genoma de la cepa tipo DSM 7109¹, también depositada en otras colecciones con las siguientes referencias: ATCC 43042, CECT 4142, CIP 103524, CUG 18158 y NCTC 12011. Dicho genoma es un cromosoma circular de 2.366.079 bp que contiene 2.024 secuencias de proteínas codificadoras y 69 *contigs* (>500 bp)³⁸. La secuenciación del genoma ha demostrado que este organismo carece de sistemas potenciales para la asimilación de azúcares, lo que se correlaciona con la incapacidad de este organismo para fermentarlos. Este microorganismo, que produce una potente ureasa que le da nombre y que juega un papel importante en su patogenicidad, posee un locus para esta enzima (gen *ure*), pero no hay genes que lo regulen (gen represor de la ureasa y gen regulador del nitrógeno master AmtR). La alta capacidad urealítica de este organismo se puede deber a una doble derrepresión de la expresión del gen de la ureasa. *C. urealyticum*, al igual que algunas otras corinebacterias, es una bacteria lipofílica, lo que se correlaciona con la carencia del gen sintasa para ácidos grasos lo que, a su vez, le convierte en una bacteria auxotrofa para dichos ácidos. En consecuencia, esta bacteria tendría que obtener ácidos grasos exógenos induciendo lesiones tisulares en el huésped.

La unión de la bacteria a las células del huésped podría estar favorecida por la presencia de un gen que codifica para una estructura similar a los pilis así como por una sortasa específica del pili. *C. urealyticum* puede formar pilis proteináceos capaces de unir la bacteria a las células del huésped, utilizando determinadas subunidades fimbriales además de las sortasas ya comentadas. Además se han detectado 2 genes que podrían estar asociados a la formación de biofilms. El primero de ellos (*surA*) codifica para una proteína unida a la superficie bacteriana que es muy similar a la Bap de estafilococo con secuencias típicas C-terminal repetidas en la secuencia de aminoácidos. El segundo gen (*aap*) codifica,

Correo electrónico: F.soriano@fjd.es (F. Soriano).

igualmente, para una proteína unida a la superficie bacteriana similar a las proteínas Aap de estafilococo que están asociadas a acumulación, también con secuencias C-terminal cortas. Una lipasa codificada por el genoma de este microorganismo puede ser un factor potencial de virulencia.

Otra característica importante de *C. urealyticum* es su resistencia a un buen número de antimicrobianos, lo que dificulta aún más su erradicación en infecciones crónicas. En el genoma de *C. urealyticum* DSM 7109^T se han detectado los genes *erm*(X) (resistencia a macrólidos, lincosamidas y ketólidos), *cmx* (cloranfenicol), *tetAB* (tetraciclina), *strAB* (estreptomicina) y *aphA* (otros aminoglucósidos). El inventario de genes relacionados con la resistencia a los antibióticos indica que hay una transferencia horizontal de material genético. No se ha investigado suficientemente los mecanismos de resistencia a antibióticos betalactámicos y fluoroquinolonas aunque mutaciones de la ADN girasa y/o ef flujo podrían estar implicadas en estas últimas.

Las aportaciones realizadas por los microbiólogos, infectólogos y urólogos españoles han sido, sin duda alguna, muy relevantes en los campos de la microbiología, epidemiología, patogenia e infecciones asociadas a *C. urealyticum*.

Bibliografía

- Soriano F, Ponte C, Santamaría M, Aguado JM, Wilhelmi I, Vela R, et al. *Corynebacterium* group D2 as a cause of alkaline-encrusted cystitis: report of four cases and characterization of the organisms. *J Clin Microbiol*. 1985;21:788-92.
- Aguado JM, Ponte C, Soriano F. Bacteriuria by a multiresistant *Corynebacterium* species (*Corynebacterium* group D2): an unnoticed cause of urinary tract infection. *J Infect Dis*. 1987;156:144-50.
- Soriano F, Aguado JM, Ponte C, Fernández-Roblas R, Rodríguez-Tudela JL. Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2. Report of 82 cases and review. *Rev Infect Dis*. 1990;12:1019-34.
- Pitcher DG, Soto A, Soriano F, Valero PL. Classification of coryneform bacteria associated with human urinary tract infection (Group D2) as *Corynebacterium urealyticum* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1992;42:178-81.
- Soriano F, Ponte C, Santamaría M, Castilla C, Fernández-Roblas R. In vitro and in vivo study of stone formation by *Corynebacterium* group D2 (*Corynebacterium urealyticum*). *J Clin Microbiol*. 1986;23:691-4.
- Santamaría M, Ponte C, Wilhelmi I, Soriano F. Antimicrobial susceptibility of *Corynebacterium* group D2. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28:845-6.
- Soriano F, Rodríguez-Tudela JL, Castilla C, Avilés P. Treatment of encrusted cystitis caused by *Corynebacterium* group D2 with norfloxacin, ciprofloxacin and teicoplanin in an experimental model in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:2587-90.
- Soriano F, Rodríguez-Tudela JL, Fernández-Roblas R, Aguado JM, Santamaría M. Skin colonization by *Corynebacterium* groups D2 and JK in hospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 1988;26:1878-80.
- Soriano F. *Corynebacterium urealyticum*: historia de un descubrimiento anunciado. *Actas Urol Esp*. 2006;Monográfico:21-7.
- Herrera-Alcaraz EA, Valero-Guillen PL, Martín-Luengo F, Soriano F. Taxonomic implications of the chemical analysis of the D2 group of corynebacteria. *FEMS Microbiol Lett*. 1990;72:341-4.
- Ortí T, Martín A, Palafox E, Bonilla I. Infecciones urinarias por *Corynebacterium* spp.: presentación de 8 casos. *Med Clin (Barc)*. 1985;85:266-8.
- Ena J, Berenguer J, Peláez T, Bouza E. Endocarditis caused by *Corynebacterium* group D2. *J Infect*. 1991;22:95-6.
- Aguado JM, Morales JM, Salto E, Lumbrales C, Lizasoain M, Díaz-González R, et al. Encrusted pyelitis and cystitis by *Corynebacterium urealyticum* (CDC group D2): a new and threatening complication following renal transplant. *Transplantation*. 1993;56:617-22.
- Nebreda-Mayoral T, Muñoz-Bellido JL, García-Rodríguez JA. Incidence and characteristics of urinary tract infections caused by *Corynebacterium urealyticum* (*Corynebacterium* group D2). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13:600-4.
- Saavedra J, Rodríguez JN, Fernández-Jurado A, Vega MD, Pascual L, Prados D. A necrotic soft-tissue lesion due to *Corynebacterium urealyticum* in a neutropenic child. *Clin Infect Dis*. 1996;22:851-2.
- Ojeda-Vargas M, González-Fernández MA, Romero D, Cedros A, Monzón-Moreno C. Pericarditis caused by *Corynebacterium urealyticum*. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6:560-1.
- Fernández-Natal I, Guerra J, Alcoba M, Cachón F, Soriano F. Bacteremia caused by multiply resistant *Corynebacterium urealyticum*: six case reports and review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:514-7.
- López-Medrano F, García-Bravo M, Morales JM, Andrés A, San Juan R, Lizasoain M, et al. Urinary tract infection due to *Corynebacterium urealyticum* in kidney transplant recipients: an underdiagnosed etiology for obstructive uropathy and graft dysfunction-results of a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2008;46:825-30.
- Domann E, Hong G, Imirzalioglu C, Turschner S, Kühle J, Watzel C, et al. Culture-independent of pathogenic bacteria and polymicrobial infections in the genitourinary tract of renal transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2003;41:5500-10.
- Van Bosterhout B, Claeys G, Gigi J, Wauters G. Isolation of *Corynebacterium* group D2 from clinical specimens. *Eur J Clin Microbiol*. 1987;6:418-9.
- Fosse T, Carles D, Laffont C, Lefebvre JC, Bouquet JP. Infections urinaires à *Corynebacterium* du groupe D2. Épidémie hospitalière et sensibilité aux antibiotiques. *Pathol Biol (Paris)*. 1988;36:742-5.
- Langs JC, de Briel D, Sauvage C, Blicke JF, Akel H. Endocardite à *Corynebacterium* du groupe D2, à point de départ urinaire. *Med Mal Infect*. 1988;5:293-5.
- Estorc JJ, de la Coussaye JE, Viel EJ, Bouziges N, Ramuz M, Eledjam JJ. Teicoplanin treatment of alkaline encrusted cystitis due to *Corynebacterium* group D2. *Eur J Med*. 1992;1:183-4.
- Meria P, Desgrappes A, Fournier R, Arfi C, Antoine C, Martinat L, et al. The conservative management of *Corynebacterium* group D2 encrusted pyelitis. *BJU Int*. 1999;84:270-5.
- Giannakopoulos S, Alivizatos G, Deliveliotis C, Skolarikos A, Kastriotis J, Sofras F. Encrusted cystitis and pyelitis. *Eur Urol*. 2001;39:446-8.
- Simoons-Smit AM, Savelkoul PH, Newling DW, Vandenbroucke-Grauls CM. Chronic cystitis caused by *Corynebacterium urealyticum* detected by polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:949-52.
- Pierciaccante A, Pompeo ME, Fabi F, Venditti M. Successful treatment of *Corynebacterium urealyticum* encrusted cystitis: a case report and literature review. *Infez Med*. 2007;15:56-8.
- Marshall RJ, Routh KR, MacGowan AP. *Corynebacterium* CDC group D2 bacteraemia. *J Clin Pathol*. 1987;40:813-4.
- Nadal D, Schwöbel M, von Graevenitz A. *Corynebacterium* group D2 and urolithiasis in a boy with megacalycolysis. *Infection*. 1988;16:245-7.
- Notario R, Borda N, Gambandé T. Endocarditis en válvula protésica causada por *Corynebacterium urealyticum*. *Medicina (B Aires)*. 1996;56:57-8.
- Schoch PA, Ferragamo MA, Cunha BA. *Corynebacterium* group D2 pyelonephritis. *Urology*. 1987;29:66-7.
- Ronci-Koenig TJ, Tan JS, File TM, Thomson Jr RB. Infections due to *Corynebacterium* group D2. Report of a case. *Arch Intern Med*. 1990;150:1965-6.
- Ohl CA, Tribble DR. *Corynebacterium* group D2 infection of a complex renal cyst in a debilitated patient. *Clin Infect Dis*. 1992;14:1160-1.
- Wood CA, Pepe R. Bacteremia in a patient with non-urinary tract infection due to *Corynebacterium urealyticum*. *Clin Infect Dis*. 1994;19:367-8.
- El Sayegh H, Elouardani M, Iken A, Nouini Y, Lachkar A, Benslimane L, et al. Cystite incrustante à *Corynebacterium urealyticum*. *Rev Med Interne*. 2008;29:328-30.
- Walkden D, Klugman KP, Vally S, Naidoo P. Urinary tract infection with *Corynebacterium urealyticum* in South Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12:18-24.
- Hammami A, Karray H, Daoud M. *Corynebacterium* groupe D2: rôle en pathologie infectieuse humaine. *Tunis Med*. 1990;68:363-6.
- Tauch A, Trost E, Tilker A, Ludewig U, Schneiker S, Goemann A, et al. The lifestyle of *Corynebacterium urealyticum* derived from its complete genome sequence established by pyrosequencing. *J Biotechnol*. 2008;136:11-21.