

José Carlos Mora-Palma¹
Vicente Guillot-Suay²
María del Mar Sánchez Gila¹
José Gutiérrez-Fernández^{2,3}

Enfermedad pélvica inflamatoria por *Streptococcus constellatus*. Experiencia clínica y revisión de la literatura

¹Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada.

²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves- Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada.

³Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada- Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada.

Article history

Received: 21 February 2020; Revision Requested: 3 April 2020; Revision Received: 8 April 2020; Accepted: 14 April 2020; Published: 9 June 2020

Streptococcus constellatus es una bacteria grampositiva, perteneciente al grupo de *Streptococcus anginosus* (GSA), compuesto además por las especies *Streptococcus anginosus* y *Streptococcus intermedius* [1, 2]. Crece bien en agar sangre de cordero, donde lo hace formando colonias pequeñas, con una gran variabilidad según las condiciones de crecimiento (algunos aislados crecen bien en atmosfera de CO₂ mientras que otros requieren condiciones anaerobias) como en el tipo y/o intensidad de hemólisis en agar sangre [3]. Además, al igual que las otras especies del GSA, se diferencia del resto de estreptococos por ser la prueba de Voges-Proskauer positivo, hidrolizar la arginina y en su incapacidad para fermentar el sorbitol. A su vez, la especie *S. constellatus* incluye 3 subespecies: *S. constellatus* subsp. *constellatus*, *S. constellatus* subsp. *pharyngis* y *S. constellatus* subsp. *viborgensis* [4, 5]. Esta especie se ha identificado en la microbiota normal de la cavidad oral, aparato gastrointestinal y urogenital [6-8]. Sin embargo, se ha descrito que, ante determinadas circunstancias, puede ser causa de infecciones oportunista con carácter piogénico, con especial tendencia a la formación de abscesos y resultando en cuadros clínicos [9] donde, habitualmente coexiste con otros patógenos de tipo anaerobios o enterobacterias [3]. Así, podemos encontrarlo en infecciones orales y endodónticas, en las cuales su presencia es un factor predisponente de infección maxilofacial y peritonsilar posterior. Además, *S. constellatus* subsp. *pharyngis* se asocia con faringitis en humanos [4, 10]. La diseminación a zonas profundas de la cavidad oral puede producir infecciones de cabeza y cuello, con sus consiguientes complicaciones, tales como obstrucción de vía aérea [11], absceso pulmonar, empiema y mediastinitis [12-14], pericarditis [15], y fascitis necrotizante cervical, entre otras. Su identificación a nivel de especie puede ser dificultosa por la variabilidad

en la presentación de hemólisis por las colonias y por presentar antígenos de Lancefield de otros estreptococos. En los últimos años, las técnicas de espectrometría de masas se han erigido dentro del Laboratorio de Microbiología como la forma más rápida de identificarlas, aunque su capacidad para diferenciar especies dentro del GSA aún continúa siendo dificultosa, sobre todo para *S. intermedius* [15-17]. El tratamiento de la infección por *S. constellatus*, extensible a todo el GSA, se basa en la combinación de drenaje de los abscesos presentes y la asociación de tratamiento antimicrobiano. La elevada susceptibilidad a betalactámicos y su excelente difusión a los tejidos hacen de ceftriaxona el tratamiento empírico de elección, asociado a agentes anaerobicidas como metronidazol o clindamicina, en función de la presencia de anaerobios en la muestra [18, 19].

Si consultamos la bibliografía, este sería el quinto caso en el que se aísla este microorganismo de forma evidente en el aparato genital femenino, ya que sólo se ha descrito previamente en cuatro ocasiones [20-23] (tabla 1). La rareza de la especie *S. constellatus* en los cuadros genitales justifica que describamos su participación en un episodio de enfermedad pélvica inflamatoria.

Presentamos el caso de una mujer de 55 años, sin documentarse antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés. Fumadora y sin otros hábitos tóxicos. Negaba relaciones sexuales de riesgo. Nuestra paciente era portadora de un DIU de cobre desde hacía 7 años. Acudió a consultas de Ginecología por metrorragia escasa e intermitente, sin otros síntomas o signos clínicos asociados. Al realizar la exploración vaginal de la paciente se objetivaron restos hemáticos escasos en vagina y se procedió a la retirada del DIU, tras lo que se produjo salida de material purulento a través del orificio cervical externo del cérvix uterino. Se tomó muestra de exudado endocervical para estudio microbiológico completo de acuerdo con procedimiento previamente descrito [24]. El resto de la exploración se describió como normal, sin hallazgos de interés en la imagen ecográfica transvaginal. Dado que la paciente no refería síntomas de gravedad se indicó el tratamiento antibiótico em-

Correspondencia:
José Gutiérrez-Fernández.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2. E-18012 Granada, España.
E-mail: josegf@go.ugr.es

Tabla 1 Evidencias clínicas actuales con aislamiento de *Streptococcus constellatus*.

Caso	Microorganismo aislado	Sexo/Eedad	Cuadro clínico	Muestra Clínica	Referencia
1	<i>Streptococcus constellatus</i>	F/13	Absceso tubo-ovárico bilateral: fiebre, dolor abdominal, náuseas, diarrea.	Absceso tubo-ovárico	20
2	<i>Streptococcus constellatus</i>	F/36	Shock séptico: absceso tubo-ovárico y peritonitis a las dos semanas tras inserción de dispositivo intrauterino.	Sangre, exudado peritoneal, absceso tubo-ovárico.	21
3	<i>Streptococcus constellatus</i>	F/27	Mujer con gestación de 29 semanas y 4 días con enfermedad de Crohn en tratamiento con azatioprina y con diagnóstico de corioamnionitis: fiebre, dolor abdominal y contracciones uterinas.	Líquido amniótico y placenta	22
4	<i>Streptococcus constellatus</i>	F/38	Absceso tubo-ovárico y peritoneal: cuadro de abdomen agudo. Portadora de dispositivo intrauterino desde hace 16 años.	Absceso tubo-ovárico	23

pírico de enfermedad pélvica inflamatoria de forma ambulatoria, pautando azitromicina 1 g a dosis única por vía oral, y doxiciclina 100 mg por vía oral cada 12 horas, durante diez días. En el estudio microbiológico sólo se encontró que, tras 24 horas de incubación en CO₂, crecieron abundantes y exclusivas colonias en el medio de agar sangre (Becton-Dickinson, España) y agar chocolate (Becton-Dickinson) que se identificaron correctamente mediante MALDI-TOF (Bruker Biotyper, Billerica, MA, USA), con un score 2,203, como *S. constellatus*. Esta identificación se confirmó en el Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda, Madrid) mediante secuenciación del gen ARNr 16S. Los estudios de PCR para *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Ureaplasma parvum* (BD Max, Becton-Dickinson Diagnostics, Sparks, MD, EE. UU.) y la investigación del virus del herpes simple fueron negativos. El estudio de sensibilidad antibiótica se realizó mediante E-test. Nuestro aislado mostró los siguientes valores de CMI que fueron interpretados como sensible siguiendo los criterios para los estreptococos del grupo *viridans* del CLSI 2019: imipenem (0,032 mg/L), levofloxacino (0,75 mg/L), penicilina (0,125 mg/L), cefotaxima (0,25 mg/L) y vancomicina (1 mg/L); intermedio a tetraciclina (6 mg/L) y resistente a eritromicina y clindamicina (>256 mg/L). Tras ello se completó la antibioterapia con levofloxacino 500 mg vía oral cada 12 horas durante tres días. Al mes, tras haber completado el tratamiento, se repitió el estudio del exudado endocervical cuyo resultado fue negativo. La paciente ya no describía el sangrado escaso e intermitente por el que consultó.

La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) es la infección aguda o subaguda del tracto genital superior en la mujer, normalmente con sentido ascendente desde endocérnix afectando útero, trompas de Falopio, ovarios o incluso órganos adyacentes. Es causa posible de endometritis, salpingitis, ooforitis, peritonitis, perihepatitis o abscesos tubo-ováricos. Los factores de riesgo descritos para esta entidad son: edad menor de 25 años, parejas sexuales múltiples, no uso de métodos de barrera, historia previa de EPI o coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual o vaginosis bacteriana, inserción de dispositivo intrauterino (desde su inserción hasta tres meses

tras la misma) u otras actividades diagnóstico-terapéuticas de instrumentalización uterina. Se pueden distinguir dos fases de la enfermedad, en la primera se produce inflamación de tejidos blandos de la pelvis y en la segunda fase se pueden formar abscesos intraabdominales. La mayoría de los casos de EPI (hasta el 85%) son causados por patógenos de transmisión sexual, principalmente *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Una pequeña proporción está causada por agentes de vaginosis bacterianas (como *Peptostreptococcus*, *Leptotrichia*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *Bacteroides* y *Atopobium*), microorganismos entéricos (*Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus* grupo B y *Campylobacter*) o respiratorios (*Haemophilus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* del grupo A y *Staphylococcus aureus*), que han colonizado el tracto genital inferior. Además, citomegalovirus y *M. genitalium* también pueden asociarse con algunos casos de EPI. Independientemente del agente causal inicial del cuadro a la hora de enfocar el tratamiento de la EPI se debe considerar como una infección poli-microbiana, salvo determinadas circunstancias con microorganismos específicos [25, 26].

Con respecto al caso que presentamos, aislamos de forma única un microorganismo infrecuente en la posible patogenia de la EPI, como es *S. constellatus*, de la paciente. Como hemos mencionado anteriormente, este microorganismo se ha identificado formando parte de la microbiota habitual de cavidad oral, aparato gastrointestinal y urogenital [6-8], causando ocasionalmente cuadros clínicos con carácter piogénico y con tendencia a la formación de abscesos [1, 6]. Únicamente se han descrito cuatro casos previos en el que se consiguió aislar este agente en el aparato genital femenino [1], por lo que es interesante que nos planteemos cuáles serían las posibles fuentes de origen que hayan podido ocasionar la infección en el caso que presentamos. Como carácter particular, en este supuesto, destacó que la paciente era portadora de un dispositivo intrauterino. En principio, este hecho no sería relevante dado que habrían pasado más de tres meses desde su inserción y según la bibliografía previa [19] no tendría por qué estar relacionado con la patogenia de la EPI. Sin embargo, pensamos que sí, en nuestro caso, podría actuar como un factor facilitador al ascenso de *S. constellatus* hacia el aparato genital desde una colonización vaginal.

Analizando las posibles vías de transmisión de la infección, en primer lugar, habría que considerar la cavidad oral como foco de origen de este microorganismo (ya que es microbiota bucal) y de aquí al tracto genital inferior femenino [6, 8] mediante actos que impliquen un contacto entre ambas localizaciones mucosas (como podrían ser gestos sexuales como el sexo oral). Otra vía podría ser la colonización urológica de este microorganismo (en condiciones de normalidad o de procesos infecciosos previos), presente así en la orina [1], y su ascenso a través del contacto íntimo del residuo miccional con la vagina. La vía hemática podría actuar como otro posible vehículo, dado que se han documentado casos de bacteriemia por este agente [6]. La puerta de entrada sería toda la diversidad de focos posibles que pudieran existir, por ejemplo, desde un proceso infeccioso autolimitado a nivel digestivo, o formando parte de la microbiota gastrointestinal [1, 6]. Pero también podría ser por contigüidad, a través de las heces. Así, podríamos considerar la diseminación a partir del arrastre con la limpieza tras la defecación, a partir de prácticas sexuales, que conlleven contacto con la región anal y rectal, o por existencia de fistulas recto-vaginales.

Por último, tenemos que considerar el hecho de que no se detecte con frecuencia este microorganismo, por no llevarse a cabo un correcto proceso diagnóstico. Es posible que este agente no se identifique con mayor frecuencia por no realizar sistemáticamente un estudio microbiológico completo. Esto se fundamentaría en que frecuentemente se limita a los agentes más prevalentes como son *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, e incluso, en ocasiones, no se toman muestras microbiológicas, al instaurar inicialmente tratamiento antibiótico empírico y mejorar clínicamente tras la sospecha de un cuadro de EPI.

Como conclusión, se describe un nuevo caso de infección genital por *S. constellatus* en endocérnix. Teniendo en cuenta este hallazgo, quizás podamos detectar con más frecuencia este agente causal si implantamos sistemáticamente técnicas diagnósticas adecuadas, que no suponen una elevada complejidad ya que la detección de esta especie se puede simplificar mediante la prueba de Maldi-Tof.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Siegman-Igra Y, Azmon Y, Schwartz D. Milleri group streptococcus—a stepchild in the viridans family. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2453–9. DOI: 10.1007/s10096-012-1589-7.
- Manual of clinical microbiology. Editor in chief: Patrick R. Murray. 9th ed. 2007. p. 422.
- Whiley RA, Hall LM, Hardie JM, Beighton D. A study of small-colony, beta-haemolytic. Lancefield group C streptococci within the anginosus group: description of *Streptococcus constellatus* subsp. *pharyngis* subsp. nov., associated with the human throat and pharyngitis. *Int J Syst Bacteriol*. 1999; 49:1443–9. DOI: 10.1099/00207713-49-4-1443.
- Jensen A, Hoshino T, Kilian M. Taxonomy of the Anginosus group of the genus *Streptococcus* and description of *Streptococcus anginosus* subsp. *whileyi* subsp. nov. and *Streptococcus constellatus* subsp. *viborgensis* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2013; 63:2506–19. DOI: 10.1099/ijs.0.043232-0.
- García Carretero R. Cerebellar abscesses, infective endocarditis and bacteraemia due to a rare pathogen: *Streptococcus constellatus*. *BMJ Case Rep* 2017. DOI: 10.1136/bcr-2017-221374.
- Gossling J. Occurrence and pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group. *Rev Infect Dis*. 1988; 10:257–85. DOI: 10.1093/clinids/10.2.257.
- Kobo O, Nikola S, Geffen Y, Paul M. The pyogenic potential of the different *Streptococcus anginosus* group bacterial species: retrospective cohort study. *Epidemiol Infect*. 2017; 145:3065–9. doi: 10.1017/S0950268817001807.
- Claridge JE 3rd, Attorri S, Musher DM, Hebert J, Dunbar S. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* ("*Streptococcus milleri* group") are of different clinical importance and are not equally associated with abscess. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1511–5. PMID: 11317256.
- Furuichi M, Horikoshi Y.J Infect Chemother. Sites of infection associated with *Streptococcus anginosus* group among children. 2018; 24:99–102. doi: 10.1016/j.jiac.2017.09.011.
- Moghadam SA, Shirzaiy M, Risbaf S. The associations between periodontitis and respiratory disease. *J Nepal Health Res Counc*. 2017; 15:1–6. doi: 10.3126/jnhrc.v15i1.18023.
- Jerng JS, Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Luh KT. Empyema thoracis and lung abscess caused by viridans streptococci. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156:1508–14. doi: 10.1164/ajrccm.156.5.97-03006.
- Takayanagi N, Kagiyama N, Ishiguro T, Tokunaga D, Sugita Y. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration*. 2010; 80:98–105. doi: 10.1159/000312404.
- Shishido H, Watanabe K, Matsumoto K, Murakami K, Sato K. Primary purulent mediastinitis due to *Streptococcus milleri*. *Respiration*. 1997; 64:313–5. 10.1159/000196696.
- Tokuyasu H, Saitoh Y, Harada T, Touge H, Kawasaki Y, Maeda R, et al. Purulent pericarditis caused by the *Streptococcus milleri* group: a case report and review of the literature. *Intern Med*. 2009; 48:1073–8. PMID: 19525602.
- Woods K, Beighton D, Klein JL. Identification of the *Streptococcus anginosus* group by matrix-assisted laser desorption ionization--time-of-flight mass spectrometry. *J Med Microbiol*. 2014; 63:1143–7. doi: 10.1099/jjmm.0.076653-0.
- Arinto-García R, Pinho MD, Carriço JA, Melo-Cristino J, Ramirez M. Comparing matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and phenotypic and molecular methods

- for identification of species within the *Streptococcus anginosus* group. J Clin Microbiol. 2015; 53:3580-8. doi: 10.1128/JCM.01892-15.
17. Charles W Stratton, MD. Infections due to the *Streptococcus anginosus* (*Streptococcus milleri*) group. UpToDate. 22 mayo 2019. <https://www.uptodate.com/contents/infections-due-to-the-streptococcus-anginosus-streptococcus-milleri-group/print>.
 18. Mensa J, Gatell JM, García JE. Guía de terapéutica antimicrobiana. 2019. Ed. Antares. 525-26.
 19. Beigi RH, Wiesenfeld HC. Pelvic inflammatory disease: new diagnostic criteria and treatment. Obstet Gynecol Clin North Am. 2003; 30:777-93. PMID: 14719850.
 20. Mills D, Sharon B, Schneider K. *Streptococcus constellatus* tubo-ovarian abscess in a non-sexually active adolescent female. Pediatr Emer Care. 2018; 34: e100-e101. doi: 10.1097/PEC.0000000000000753.
 21. Tymon-Rosario J, Atrio JM, Yoon HA, Erlichman D, Lerner V. *Streptococcus constellatus* peritonitis and subsequent septic shock following intrauterine device removal. Case Rep Obstet Gynecol. 2019; 2019:6491617. doi: 10.1155/2019/6491617.
 22. Helpman L, Puzner D, Lessing JB, Kupferminc MJ, Gutman G. Chorioamnionitis associated with Crohn's disease and azathioprine treatment: a case report. J Med Microbiol. 2005; 54:803-4. PubMed PMID: 16014435.
 23. Pardo MI, Fernández-Rial M, Campos S, Seoane J, Alonso-Vaquero MJ, Moral JE. Pelvic and tubo-ovarian abscess in a woman with an intrauterine device for 16 years. Clin Invest Gin Obst. 2012; 39: 174-6. DOI: 10.1016/j.gine.2011.03.005.
 24. Ruiz-Olivares M, Foronda-García-Hidalgo C, Sanbonmatsu-Gómez S, Gutiérrez- Fernández J. Recent prevalence among females from the general population of agents responsible for sexually transmitted infections and other genital infections. Aten Primaria. 2020 [en prensa]. DOI: 10.1016/j.aprim.2019.11.009.
 25. Carrillo-Ávila JA, Bonilla-García L, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. The first reported case of pelvic inflammatory disease caused by *Actinobaculum massiliense*. Anaerobe. 2019; 55:93-95. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.11.006.
 26. Mora-Palma JC, Rodríguez-Oliver AJ, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Emergent genital infection by *Leptotrichia trevisanii*. Infection. 2019; 47:111-4. doi: 10.1007/s15010-018-1175-8.