

Sepsis grave secundaria a *Staphylococcus aureus* productor de leucocidina de Pantón-Valentine: a propósito de un caso

Severe sepsis due to panton-valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: case report.

Agustín Muñoz Cutillas, Sara Bellón Alonso, Eduardo Oujo Álamo, Santiago Rodríguez Tubio-Dapena, Amaia Merino Hernández, Juan Luis Rodríguez Cimadevilla

Resumen

INTRODUCCIÓN: *Staphylococcus aureus* es una bacteria capaz de causar gran variedad de infecciones con un extenso rango de gravedad. La leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) es una exotoxina con efectos proinflamatorios y citotóxicos, cuya presencia se relaciona con mayor gravedad, especialmente en casos de neumonía necrotizante.

PRESENTACIÓN DEL CASO: Lactante de 5 meses con fiebre y decaimiento de 24 horas de evolución. En Urgencias presentó cuadro compatible con choque séptico, precisando expansiones repetidas de volumen, inotrópicos, antibioterapia y ventilación mecánica. En la exploración física se observó celulitis en la pierna derecha, precisando fasciotomía por síndrome compartimental. Los análisis mostraron leucopenia e importante elevación de reactantes de fase aguda. Durante el ingreso desarrolló síndrome de distrés respiratorio agudo con hipoxemia refractaria a óxido nítrico y ventilación con alta frecuencia, necesitando oxigenación por membrana extracorpórea durante doce días. Se inició tratamiento con cefotaxima y vancomicina; tras identificación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y sospecha de PVL, se cambió antibioterapia a ceftarolina y clindamicina. Además, recibió tratamiento con inmunoglobulinas y plasmáferesis. La TAC pulmonar a las 3 semanas de ingreso mostró múltiples abscesos pulmonares. Presentó mejoría progresiva con extubación a los 27 días de ingreso, sin complicaciones posteriores. Tras el alta, se mantiene asintomático desde el punto de vista respiratorio hasta la actualidad (1 año de vida).

CONCLUSIONES: Se ha producido un aumento en la incidencia de infecciones graves por SARM productor de PVL. Es importante sospecharlo en niños previamente sanos con empeoramiento respiratorio agudo y leucopenia. El tratamiento debe incluir un antibiótico anti-estafilocócico y uno con efecto anti-toxina.

PALABRAS CLAVE: *Staphylococcus aureus*, Leucocidina de Pantón-Valentine, neumonía necrotizante, síndrome compartimental anterior, caso clínico.

Abstract

INTRODUCTION: *Staphylococcus aureus* is a bacterium capable of producing a great variety of infections with a wide range of severity. Pantón-Valentine leukocidin (PVL) is an exotoxin with proinflammatory and cytotoxic effects, and its presence is associated with increased severity, especially in cases of necrotizing pneumonia.

CASE REPORT: A 5-month-old infant presented at the emergency room with fever and weakness for 24 hours, developing symptoms compatible with septic shock and requiring repeated volume expansions, inotropic drugs, antibiotherapy and mechanical ventilation. Physical examination revealed cellulitis in the right lower limb, requiring fasciotomy due to compartment syndrome. Laboratory tests showed leukopenia and

Sección de Neumología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Recibido: 19 de junio de 2023

Aceptado: 24 de enero de 2024

Correspondencia

Agustín Muñoz Cutillas
amunozcuti@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Muñoz Cutillas A, Bellón Alonso S, Oujo Álamo E, Rodríguez Tubio-Dapena S, Merino Hernández A, Rodríguez Cimadevilla JL. Sepsis grave secundaria a *Staphylococcus aureus* productor de leucocidina de Pantón-Valentine: a propósito de un caso. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (1): 83-88.

significant elevation of acute phase reactants. During admission he developed acute respiratory distress syndrome with hypoxemia refractory to nitric oxide and high frequency ventilation, requiring extracorporeal membrane oxygenation for twelve days. Initially, he was treated with cefotaxime and vancomycin and after identification of Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and suspicion of PVL, antibiotic therapy was changed to ceftaroline and clindamycin. In addition, he receives treatment with immunoglobulins and plasmapheresis. Pulmonary CT 3 weeks after admission showed multiple pulmonary abscesses. He presented progressive improvement with extubation 27 days after admission, without subsequent complications. He remains asymptomatic from the respiratory point of view to the present day (1 year old).

CONCLUSIONS: There is an increased incidence of severe infections due to MRSA producing PVL. Early suspicion is important in previously healthy children with acute respiratory worsening and leukopenia. Treatment should include an anti-staphylococcal antibiotic and another one with anti-toxin effect.

KEYWORDS: *Staphylococcus aureus*, Panton-Valentine leukocidin, necrotizing pneumoniae, anterior compartment syndrome, case report.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es una bacteria grampositiva ampliamente distribuida a nivel mundial que puede causar una gran variedad de infecciones con un extenso rango de gravedad. La leucocidina de Panton-Valentine (PVL) es una exotoxina formadora de poros con efectos proinflamatorios y citotóxicos sobre neutrófilos, monocitos y macrófagos.¹ Es una exotoxina específica de *Staphylococcus aureus* y su presencia en determinadas cepas se relaciona con cuadros de mayor gravedad, especialmente en casos de neumonía necrotizante.^{2,3} El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un lactante con una infección grave secundaria a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) productor de PVL y revisar la bibliografía reciente con el fin de sospechar y tratar precozmente estas infecciones.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante de 5 meses de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que es llevado

a Urgencias por cuadro de fiebre de 24 horas de evolución asociando decaimiento, quejido y rechazo de tomas en las últimas horas. En Urgencias presentó cuadro compatible con choque séptico, precisando expansiones repetidas de volumen, soporte inotrópico, antibioterapia intravenosa, ventilación mecánica e ingreso en unidad de cuidados intensivos. Se canalizaron vías centrales venosa y arterial femorales derechas. Se realizó radiografía de tórax que mostró infiltrados pulmonares bilaterales sin derrames y analítica sanguínea donde se observó leucopenia (2900/ μ L) con neutropenia (900/ μ L) y linfopenia (1900/ μ L), así como elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva de 190 mg/L y procalcitonina >100 ng/mL).

En la exploración secundaria se observó induración y empastamiento de la cara posterior del miembro inferior derecho tanto proximal como distalmente. Se solicitó ecografía que mostró celulitis masiva de la cara posterior de la pierna, con musculatura de aspecto necrótico en cara lateral y flujo sanguíneo presente aunque dismi-

nuido. El segundo día de ingreso se realizaron mediciones de presiones compartimentales, objetivándose presiones $> 10\text{mmHg}$ en todos los compartimentos del miembro afecto, con un máximo de 46 mmHg en compartimento anterior distal. Ante diagnóstico de síndrome compartimental secundario a celulitis y piomiositis se indicó fasciotomía.

Durante los primeros días de ingreso, a pesar de mejoría hemodinámica que permitió descenso de soporte inotrópico, presentó empeoramiento respiratorio progresivo, desarrollando síndrome de distrés respiratorio agudo grave (índice oxigenación > 16). El quinto día de ingreso precisó drenajes bilaterales por sendos neumotórax (**figura 1**) y, por hipoxemia refractaria a pesar de terapia con óxido nítrico y ventilación con alta frecuencia, inicio de asistencia con oxigenación por membrana extracorpórea con canulación veno-arterial cervical (ECMO). Se mantuvo este soporte durante doce días, no presentando incidencias en la retirada.

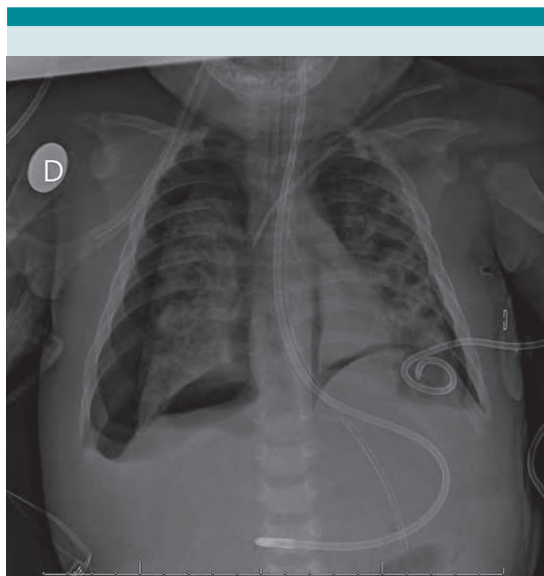


Figura 1. Radiografía de tórax dónde se evidencia neumotórax derecho y neumotórax izquierdo con drenaje pleural adecuadamente posicionado.

Se realizó tomografía axial computerizada (TAC) de tórax a las 3 semanas de ingreso, objetivando múltiples abscesos pulmonares de predominio subpleural con cambios inflamatorios en parénquima adyacente por tromboembolismos sépticos (**figura 2**).

A nivel antimicrobiano, inicialmente recibió tratamiento con cefotaxima a 300 mg/kg/día y vancomicina intravenosas a 45 mg/kg/día . A las 24 horas de ingreso se aisló SARM en el hemocultivo y, posteriormente, también en exudado nasal, muestra de material purulento extraída en la fasciotomía y en líquido pleural obtenido de los drenajes pulmonares. Ante la agresividad del cuadro con deterioro clínico de rápida progresión y leucopenia, se sospechó la presencia de PVL, dado que constituye un factor de virulencia del *Staphylococcus aureus*, por lo que se cambió antibioterapia a ceftarolina (30 mg/kg/día) y clindamicina (40 mg/kg/día). Se confirmó la presencia de dicha toxina en hemocultivo mediante técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Durante la primera semana de ingreso persistió el aislamiento del microorganismo en sangre, por lo que se administró el tratamiento con ambos antibióticos intravenosos durante un total de cuatro semanas. Posteriormente, se completó esquema antibiótico con linezolid oral (30 mg/kg/día) durante tres semanas. Ante la mala evolución clínica inicial se realizaron concomitantemente tres ciclos de plasmafiltración y se administraron inmunoglobulinas intravenosas.

Tras la retirada del soporte en ECMO se mantuvo con ventilación mecánica invasiva convencional hasta los 27 días de ingreso, ventilación mecánica no invasiva durante 3 días y oxigenoterapia simple con cánulas nasales durante 5 días.

Desde el alta hasta la actualidad (1 año de vida) se mantiene asintomático desde el punto de

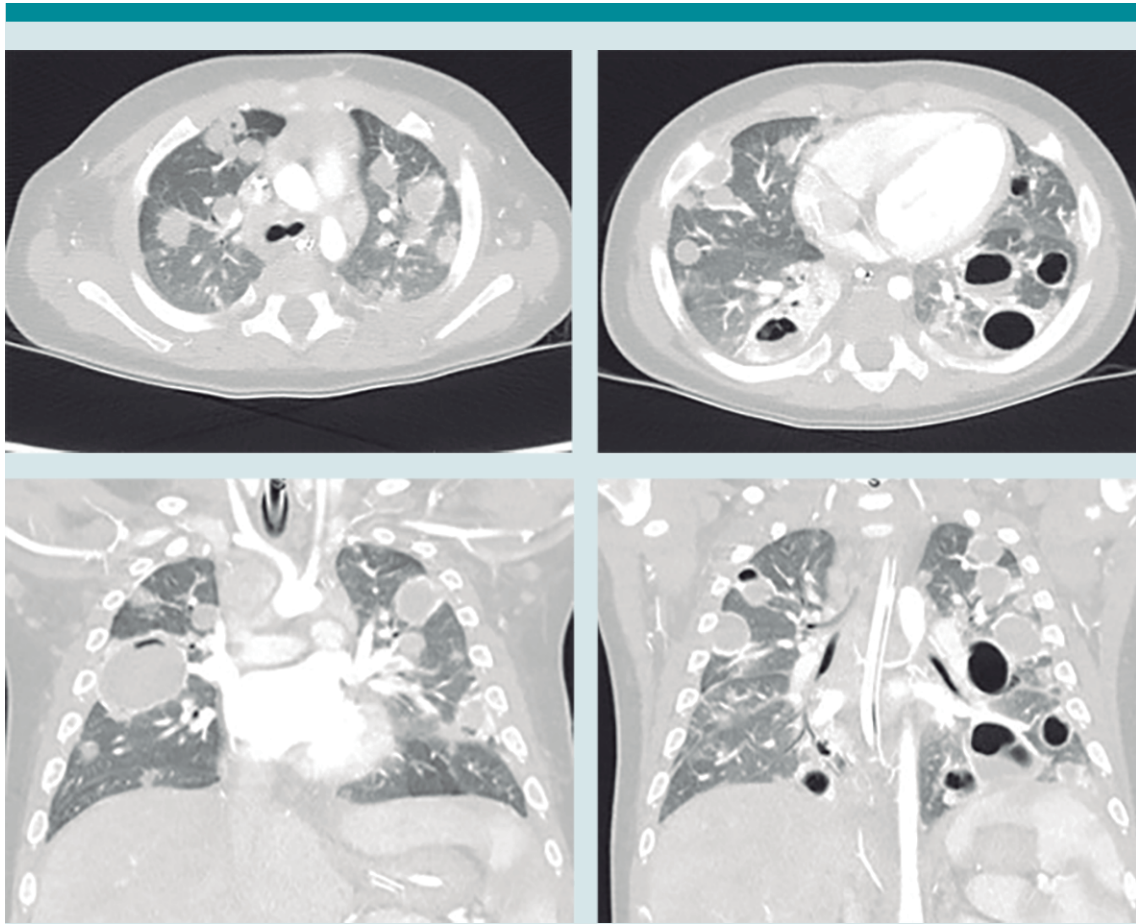


Figura 2. Cortes transversales y coroneales de TAC de tórax donde se evidencian colecciones hipodensas con gas y niveles hidroaéreos de pared variable en grosor compatibles con abscesos pulmonares por embolismos sépticos.

vista respiratorio, sin reagudizaciones ni clínica respiratoria.

DISCUSIÓN

La PVL está compuesta por dos subunidades proteicas, la LukS-PV y la LukF-PV, codificadas por genes que se integran dentro del cromosoma tanto del SARM como del *Staphylococcus Aureus* sensible a meticilina (SAMS).⁴ Aunque típicamente se relaciona con infecciones por SARM adquiridas en la comunidad, su presencia en cepas de SAMS es cada vez más frecuente. En

Estados Unidos se trata de un problema creciente, especialmente asociado a la alta prevalencia de SARM, y en concreto al clon USA300.^{5,6} En Europa la mayor diversidad genética de SARM disminuye la proporción de PVL. De hecho, tanto en Europa como en Latinoamérica, la mayoría de infecciones graves por *Staphylococcus* productores de PVL fueron debidas a SAMS, aunque con un número creciente de SARM.^{2,3,6-10}

Pese a que algunos estudios no relacionan las infecciones por SAMS o SARM productores de PVL con mayor gravedad,^{11,12} la mayoría de trabajos,

incluidos dos recientes estudios multicéntricos realizados en Europa, sí asocian la presencia de PVL con infecciones de mayor gravedad, independientemente de si son secundarias a SAMS o SARM.^{2,3,13}

Como se ha comentado previamente, el *Staphylococcus Aureus* es una bacteria capaz de producir gran variedad de infecciones. La neumonía necrotizante es posiblemente su manifestación más grave, con una mortalidad en torno al 50%.^{7,14} Gillet Y et al² encuentran una mayor gravedad en las neumonías por PVL positivas producidas en adolescentes y adultos jóvenes respecto a lactantes, hipotetizando como posible explicación la menor respuesta inmune de estos últimos. Esto es debido a que la activación inmune innata está estrechamente relacionada con la patogénesis de la necrosis, siendo un efecto indirecto de la muerte de las células inmunitarias y a la consiguiente liberación de proteasas.¹

Este mismo hecho explica por qué una infección gripal previa, con su consecuente activación inflamatoria a nivel pulmonar, supone un peor pronóstico de estos pacientes; por el contrario, el antecedente de una infección de la piel y tejidos blandos, con la posible formación de anticuerpos séricos, parece mejorar el pronóstico.^{7,14}

Gijón M et al³ objetivan que además de la presencia de PVL, tanto la leucopenia como la neumonía son factores de riesgo independientes para una mayor gravedad en infecciones por *Staphylococcus Aureus* adquiridas en la comunidad. Concretamente en la neumonía necrotizante, tanto Gillet Y et al⁷ como trabajos posteriores^{15,16} describen como factores de riesgo de mortalidad la presencia de leucopenia, eritrodermia y hemorragia pulmonar.

Por todo ello, y dado el aumento del número de casos descritos en la bibliografía, ante un niño previamente sano, con síntomas de infección

respiratoria de vías bajas con empeoramiento respiratorio rápidamente progresivo hacia fallo respiratorio en combinación con leucopenia, se debería sospechar una neumonía necrotizante o embolismos sépticos pulmonares, como el caso de nuestro paciente. Estos embolismos sépticos aparecen habitualmente como lesiones cavitadas bilaterales, periféricas y con una distribución multilobular. Normalmente se asocian a infecciones óseas, de piel o tejidos blandos,^{1,6-8,17} como en el caso presentado.

Una vez establecida la sospecha diagnóstica, el inicio precoz de la antibioterapia marca el pronóstico. Actualmente está recomendado una combinación de antibiótico anti-estafilocócico con un antibiótico con efecto antitoxina. Se ha descrito un efecto antitoxina in vitro con clindamicina, linezolid y rifampicina, siendo cualquiera de ellas opciones válidas.¹⁸⁻²¹ No obstante, un estudio reciente¹⁰ encuentra un 23,3% de resistencia a clindamicina en SARM PVL positivo, siendo del 0% en el caso de linezolid. En cuanto al uso de inmunoglobulinas intravenosas, aunque ha demostrado reducir la citotoxicidad de la PVL sobre células polimorfonucleares in vitro,²² su traducción a la clínica no está clara por la falta de estudios in vivo. No obstante, varias series de casos²³⁻²⁵ describen una franca mejoría tras su administración, recomendándose su uso en caso de infecciones graves y choque séptico.¹⁷

CONCLUSIÓN

En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de infecciones graves por *Staphylococcus Aureus* productor de PVL. Es crucial una sospecha clínica rápida, especialmente en niños previamente sanos que presentan empeoramiento respiratorio de rápida evolución y leucopenia en el hemograma. El tratamiento precoz es clave y debe incluir un antibiótico anti-estafilocócico y uno con efecto antitoxina.

REFERENCIAS

- Löffler B, Niemann S, Ehrhardt C, Horn D, Lanckohr C, Lina G, et al. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: the role of PVL and an influenza coinfection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Oct;11(10):1041-51.
- Gillet Y, Tristan A, Rasigade JP, Saadatian-Elahi M, Bouchiat C, Bes M, et al. Prognostic factors of severe community-acquired staphylococcal pneumonia in France. *Eur Respir J*. 2021 Nov 11;58(5):2004445.
- Gijón M, Bellusci M, Petraitienė B, Noguera-Julian A, Zilinskaite V, Sanchez Moreno P, et al. Factors associated with severity in invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children: a prospective European multi-centre study. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jul; 22(7):643.e1-6.
- Kaneko J, Kamio Y. Bacterial two-component and hetero-heptameric pore-forming cytolytic toxins: structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2004 May;68(5):981-1003.
- Limbago B, Fosheim GE, Schoonover V, Crane CE, Nadle J, Petit S, et al. Active Bacterial Core surveillance MRSA Investigators. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in 2005 and 2006 from patients with invasive disease: a population-based analysis. *J Clin Microbiol*. 2009 May;47(5):1344-51.
- Finelli L, Fiore A, Dhara R, Brammer L, Shay DK, Kamimoto L, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics*. 2008 Oct;122(4):805-11.
- Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Floret D, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Pantón-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis*. 2007 Aug 1;45(3):315-21.
- Guillén R, Carpinelli L, Rodríguez F, Castro H, Quiñónez B, Campuzano A, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* isolated from Paraguayan children: clinical, phenotypic and genotypic characterization. *Rev Chilena Infectol*. 2016 Dec;33(6):609-618.
- Reyes J, Rincón S, Díaz L, Panesso D, Contreras GA, Zurita J, et al. Dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 sequence type 8 lineage in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 15;49(12):1861-7.
- Szumlański T, Neumann B, Bertram R, et al. Characterization of PVL-Positive MRSA Isolates in Northern Bavaria, Germany over an Eight-Year Period. *Microorganisms*. 2022;11(1):54. doi:10.3390/microorganisms11010054
- Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Pantón-Valentine leukocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jan;13(1):43-54.
- Bubeck Wardenburg J, Palazzolo-Ballance AM, Otto M, Schneewind O, DeLeo FR. Pantón-Valentine leukocidin is not a virulence determinant in murine models of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease. *J Infect Dis*. 2008 Oct 15;198(8):1166-70.
- Campbell AJ, Mowlaboccus S, Coombs GW, et al. Whole genome sequencing and molecular epidemiology of paediatric *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;29:197-206. doi:10.1016/j.jgar.2022.03.012
- Kreienbuehl L, Charbonney E, Eggimann P. Community-acquired necrotizing pneumonia due to methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* secreting Pantón-Valentine leukocidin: a review of case reports. *Ann Intensive Care*. 2011 Dec 22;1(1):52.
- Schwartz KL, Nourse C. Pantón-Valentine leukocidin-associated *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia in infants: a report of four cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2012 Apr;171(4):711-7.
- Khanafar N, Sicot N, Vanhems P, Dumitrescu O, Meyssonier V, Tristan A, et al. Severe leukopenia in *Staphylococcus aureus*-necrotizing, community-acquired pneumonia: risk factors and impact on survival. *BMC Infect Dis*. 2013 Aug 1; 13:359.
- Karli A, Yanik K, Paksu MS, Sensoy G, Aykanat A, Yener N, et al. Disseminated Pantón-Valentine Leukocidin-Positive *Staphylococcus aureus* infection in a child. *Arch Argent Pediatr*. 2016 Apr;114(2):e75-7.
- Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A, Dauwalder O, Javouhey E, Floret D, et al. Pragmatic management of Pantón-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Dec;38(6):457-64.
- Bernardo K, Pakulat N, Fleer S, Schnaith A, Utermöhlen O, Krut O, et al. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Feb;48(2):546-55.
- Saeed K, Gould I, Esposito S, Ahmad-Saeed N, Ahmed SS, Alp E, et al. International Society of Chemotherapy. Pantón-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: a position statement from the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Jan;51(1):16-25.
- Leistner R, Hanitsch LG, Krüger R, Lindner AK, Stegemann MS, Nurjadi D. Skin Infections Due to Pantón-Valentine Leukocidin-Producing *S. Aureus*. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(45):775-784. doi:10.3238/arztebl.m2022.0308
- Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier AL, Eysade N, Peyrol S, et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Pantón Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis*. 2004 Jan 15;189(2):346-53.
- Libert N, Batjom E, Cirodde A, de Rudnicki S, Grasser L, Borne M, et al. Antitoxin treatments for necrotizing pneumonia due to Pantón-Valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus*. *Med Mal Infect*. 2009 Jan;39(1):14-20.
- Rouzic N, Janvier F, Libert N, Javouhey E, Lina G, Nizou JY, et al. Prompt and successful toxin-targeting treatment of three patients with necrotizing pneumonia due to *Staphylococcus aureus* strains carrying the Pantón-Valentine leukocidin genes. *J Clin Microbiol*. 2010 May;48(5):1952-5.
- Morgan MS. Diagnosis and treatment of Pantón-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Oct;30(4):289-96.