

Endocarditis infecciosa producida por *Corynebacterium* sp. "difteroides"

Reporte de ocho casos y revisión de la literatura

Dr. Adolfo G. Baganrello, F.A.C.P.*

* Asistente en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Hospital San Rafael. Alajuela. Instructor en Medicina, Universidad de Costa Rica.

RESUMEN

En el presente trabajo se estudian 8 casos de endocarditis por *Corynebacterium* sp (*Difteroides*) y se correlacionan con la literatura existente. En la actualidad, la enfermedad afecta pacientes con cardiopatía de fondo, ya sea enfermedad reumática o prótesis valvulares. El curso de la misma puede ser insidioso y progresivo, o fulminante con necrosis miocárdica y formación de abscesos.

Corynebacterium puede ser un organismo difícil de cultivar en laboratorio, de tal manera que los hemocultivos deben incubarse y estudiarse por 4 semanas antes de ser reportados como negativos. Endocarditis por *Corynebacterium* puede coexistir o complicar endocarditis producida por otros microorganismos. En muchos casos. Penicilina G parece ser la droga de elección para el tratamiento.

Sin embargo, en vista de la variable sensibilidad *in vitro*, especialmente en casos que recibieron antibióticos profilácticos, la antibioticoterapia debe ser seleccionada en base a las pruebas de sensibilidad de cada caso específico. Hemocultivos persistentemente positivos, fiebre persistente e insuficiencia cardíaca progresiva durante el tratamiento son signos de mal pronóstico.

Dr. Martin C. Mc. Henry, M.S., F.A.C.P.**

** Jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas. Cleveland Clinic Foundation & Hospital, Cleveland, Ohio.

I. Introducción

El grupo formado por las diferentes especies de *Corynebacterium* (*difteroides*), constituye una causa rara de endocarditis bacteriana en humanos (38). En los últimos años, endocarditis producida por estos microorganismos parece estar siendo reconocida con mayor frecuencia, aunque ejemplos bien documentados de esta entidad se limitan a reportes de casos aislados o pequeñas series (69, 38, 24, 35, 45, 61, 16, 52, 60, 75, 80, 79, 46, 41, 73, 32, 9, 51, 6, 18, 39, 67, 62, 71, 31, 49, 17, 55, 29, 65, 5, 63, 28, 25).

El presente trabajo reporta nuestra experiencia con un número relativamente grande de casos de esta rara entidad y revisa la literatura existente con el objeto de definir en una forma más precisa, las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas de esta enfermedad.

II. Materiales y métodos

Durante un período de 7 años comprendido entre enero de 1968 a diciembre de 1975, ocho pacientes con endocarditis por *Corynebacterium* sp fueron tratados por uno o más de los autores, en el Hospital de la Cleveland Clinic. El criterio diagnóstico se basó en 3 o más hemocultivos positivos por *Corynebacterium* obtenidos en el período pre-tratamiento de pacientes febriles portadores de prótesis valvulares aórticas, insuficiencia mitral reumática, o cardiopatía congénica

nótica.

Evidencias diagnósticas adicionales incluyeron manifestaciones periféricas típica de endocarditis en 6 pacientes, y visualización directa de vegetaciones intracardíacas en 3 pacientes, al momento de la cirugía o autopsia. Fueron obtenidas muestras de sangre de cada paciente bajo técnica esteril antes, durante y después del tratamiento antibiótico, y fueron inoculados en medios de cultivo conteniendo caldo thiol con S.P.S. y CO₂ al vacío (Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA).

Los hemocultivos fueron incubados y sembrados aeróbicamente, y también anaeróbicamente en jarras Gas-Pak a 35° - 37°C y estudiados durante 4 semanas antes de ser descartados como negativos. Los microorganismos aislados de la sangre fueron identificados por técnicas bacteriológicas convencionales (23). Para la mayoría de los organismos aislados se usaron técnicas de macrodilución en tubo o microdilución en placas al efectuar las pruebas de sensibilidad a antibióticos in vitro. Se efectuaron pruebas de actividades bactericida sérica en muestras obtenidas 30-60 minutos post-inyección del antibiótico. Se hizo un cuidadoso análisis del expediente de cada paciente, con particular atención en la historia, examen físico, enfermedad subyacente, condiciones predisponentes, curso de la enfermedad, hallazgos del laboratorio, radiológicos y bacteriológicos, información quirúrgica y de autopsia, complicaciones, tratamientos antibióticos, resultado del tratamiento, causa de muerte, y seguimiento de los casos por un período de 3 meses a 6 años después de finalizado el tratamiento antibiótico.

RESULTADOS

A. Características clínicas

1. Edad y sexo.

La edad osciló de 12 a 67 años. Siete de los 8 pacientes fueron mayores de 40 años. Los hombres predominaron sobre las mujeres en proporción de 6:2.

2. Síntomas iniciales.

La fiebre estuvo presente en todos los pa-

cientes y 4 de ellos presentaron además escalofríos, sudoración y astenia. La pérdida de peso significava más de 10 libras fue un síntoma importante en 3 pacientes. Lumbalgia, reportado como un síntoma curioso en endocarditis infecciosa (41), estuvo presente solamente en 1 paciente. La enfermedad se presentó siempre en pacientes con cardiopatías de fondo (tabla 2). El inicio del padecimiento fue subagudo en 6 pacientes, y fulminante en 2. La duración de los síntomas antes del diagnóstico osciló de 1 a 8 meses. La cirugía cardiovascular precedió el inicio de la endocarditis en 4 pacientes, de 36 días a 7 años, la instrumentación dental y la enfermedad periodontal fueron el aparente evento inicial en 4 pacientes.

3. Hallazgos físicos (tabla 3).

El hallazgo de soplo cardíaco fue constante al momento del ingreso. En 3 pacientes se encontró soplo regurgitante mistral, y tuvieron soplos aórticos.

La Esplenomegalia, encontrada en 5 pacientes, fue usualmente indolora, dura y midió 2-4 cm, bajo el borde costal izquierdo. Cuatro pacientes mostraron lesiones oculares o dérmicas como hemorragias subconjuntivales y subungueales nódulos de Osler, lesiones de Janeway, y exudados retinianos focales. Ninguno mostró evidencia de insuficiencia cardíaca al momento de la admisión. Fiebre mayor de 39°C. Estuvo presente en 6 pacientes.

B. Datos de laboratorios (Tabla 4, 6)

Las anormalidades de laboratorios más frecuentes fueron anemia en 4 pacientes, e hipergamaglobulinemia en 5. Se encontró leucocitosis solamente en 2 pacientes, con monocitosis relativa en 3. Se detectó leucocituria o hematuria microscópica en 3 casos. La sedimentación globular fue normal en 5 pacientes. En 5 pacientes existió la gamopatía en electroforesis de proteína. Las radiografías de tórax mostraron crecimiento ventricular izquierdo en 5 pacientes. Se detectó en 6 pacientes bloqueo A-V de primer grado, hipertrofia ventricular izquierda, y fibrilación ventricular en el electrocardiograma. De cinco a 20 hemocultivos fueron positivos por *Corynebacterium* sp. en to-

dos los pacientes en la fase pre-antibiótico-terapia. Los hemocultivos fueron positivos usualmente después de 24 días de incubación, excepto en 2 pacientes en donde fue necesaria la incubación prolongada por 13 y 23 días respectivamente. En 5 pacientes fueron aislados *Corynebacterium bovis*, ptógenos y microaerófilico y *Corynebacterium* sp. en 3. La mayoría de los microorganismos fueron sensibles in vitro a 0.1. ug-0.2 ug de penicilina G/ml., a 0.1-0.05 ug. de cefalotina/ml., y 0.1-0.02 ug/ml. de ampicilina. Hubo resistencia a gentamicina con concentraciones inhibitorias mínimas de 6.3-100 ug/ml. Se encontró sensibilidad variable para vancomicina, lincomicina metilicina.

La actividad bactericida del suero, 30-60 minutos post-IV. penicilina G., fue 1:1024 diluciones en 4 pacientes que sobrevivieron.

C. Terapia específica (Tabla 8)

Toda la terapia con antibióticos fue parenteral. La penicilina sola o seguida de cefapiridina fue curativa en 3 y 1 1 pacientes respectivamente. Penicilina con estreptomycinina, o penicilina con estreptomycinina o penicilina y estreptomycinina seguidos por vancomicina fallaron en 2 casos (2 mujeres). En estos 2 últimos casos el organismo fue resistente a la penicilina por el método del disco. Dos pacientes con endocarditis de prótesis valvulares curaron con antibiotico-terapia sin requerir recambio valvular. Los pacientes que fallecieron, recibieron menos de 15 días de antibióticos parenterales y los 6 que sobrevivieron, recibieron más de 28 días de tratamiento antibiótico. La persistencia de hemocultivos positivos hasta por 7 días, se correlacionó con evolución fatal (1 paciente). Fiebre persistente durante el tratamiento antibiótico fue notado en 1 de los 2 pacientes que murieron, y en solo 1 de 6 pacientes que sobrevivieron. La insuficiencia cardíaca que apareció durante el tratamiento antibiótico, fue un signo de mal pronóstico (presente en los dos pacientes que fallecieron).

D. Hallazgos quirúrgicos de autopsia. (Tabla 7).

En 3 casos de endocarditis de prótesis aórtica, se encontró fuga peri-prótesis o dehiscencia de la prótesis con prolapso hacia

el ventrículo izquierdo. Este tipo de complicación se manifestó clínicamente como soplos insuficiencia aórtica en 3 pacientes, y por movimiento anormal de la válvula al examen fluoroscópico en 2 pacientes. La necrosis del septum interventricular adyacente a la válvula afectada, y la necrosis y perforación del anillo aórtico con comunicación hacia las cavidades del corazón, se encontró en 2 pacientes.

Miocarditis aguda se detectó en un paciente, infartos esplénicos en 2, y glomerulonefritis focal embólica con infartos renales en 1. Un caso de endocarditis de prótesis valvular aórtica mostró vegetaciones en la válvula mitral que no fueron sospechadas en vida.

E. Características especiales.

Un paciente tuvo endocarditis de prótesis valvular inicialmente causada por *Corynebacterium* microaerófilico, seguido por endocarditis a *Enterobacter* sp., finalmente por otro episodio de endocarditis a *Corynebacterium* sp. Este paciente requirió recambio valvular aórtico y terapia antibiótica prolongada, falleciendo poco tiempo después de su salida del Hospital.

Discusión

En género *Corynebacterium* pertenece al grupo Coryneforme de bacterias y comprende: a) patógenos de humanos y animales, b) patógenos de plantas y c) corynebacterias no-patógenas (72). Su nombre genérico se deriva de la forma característica de sus células en palo de golf o cuña. Ninguno da lugar a la formación de endosporas. La mayoría de ellos son característicamente gram-positivos y organismos aeróbicos, aunque algunos son microaerófilicos o anaeróbicos, y la mayoría son no-móviles (33). La diferenciación entre las diversas especies se hacen por medio de pruebas bioquímicas, incluyendo reacciones de fermentación a 22 carbohidratos diferentes, reducción del nitrato, ureasa, producción de indol, liquefacción de gelatina y catalasa (1). Además de *Corynebacterium* difteria, muchas otras especies de *Corynebacterium* se han encontrado en calidad de patógenos en humanos. Dichas especies incluyen: *C. hoffmanni* (35), *C. haemolyticum*

(2,12,34), *C. equi* (7,50,26), *C. xerosis* (24), *C. ulcerogenes* (13), *C. pseudodiphtheriticum* (45), *C. granulosum* (68), *C. acnes* or *parvum*, actualmente *Propionibacterium acnes* (45), *C. granulosum* (68), *C. anaerobium* (40), *C. cervicis* (43), *C. pseudotuberculosis* (47), *C. vaginales* (37), *C. genitalium* (22), *C. aquaticum* (76), *C. Bovis* (10), y *C. Pyogenes* (14, 42). Una gran variedad de patología en humanos ha sido atribuida a estos organismos tal como infección de heridas (38), bacteremia (76, 40), hepatitis (38), meningitis (27), osteomielitis (38, 53), neumonía (43), absceso pulmonar (26), absceso cerebral (2), adenitis granulomatosa y supurativa (8, 68), otitis media (21), tonsilitis crónica (19), infección de lecho ungüal (56), uretritis inespecífica (22), absceso hepático (48a), e infección de shunt ventriculoyugular con nefritis (10). La endocarditis infecciosa parece ser la patología humana predominante dentro de los diversos tipos de infecciones causadas por este organismo (38, 60, 16, 52, 36). Sin embargo los reportes de casos bien documentados de endocarditis por *Corynebacterium* se limitan hasta la fecha a casos únicos o pequeñas series (38, 60, 16, 52, 24, 35, 69, 75, 80, 46, 45, 61, 77, 41, 73, 74, 32, 9, 51, 6, 18, 39, 67, 62, 71, 31, 49, 17, 55, 29, 65, 5, 63, 28, 25).

Seis grupos diferentes de pacientes pueden ser afectados de endocarditis por *Corynebacterium*; a) pacientes con cardiopatía reumática (tabla 2), b) pacientes con cardiopatía congénica (tabla 2), c) pacientes con cardiopatía congénita (tabla 2), c) pacientes con prótesis valvulares cardíacas (24, 35, 69). Cuatro casos en nuestra serie tuvieron implantación de prótesis valvular aórtica, antes que la endocarditis se manifestara, de 36 días a 7 años post-cirugía. d) persona previamente saludable sin cardiopatía de fondo (52, 61), e) paciente con condiciones extracardíacas de fondo como adición a drogas (15), y f) hemodiálisis crónica (45).

Como se demuestra en nuestra serie, la endocarditis por *Corynebacterium* puede presentarse subagudamente, o tener una evolución aguda con insuficiencia cardíaca progresiva, dehiscencia de prótesis valvulares, miocarditis, perforación, y abscesos del anillo aórtico con muerte. Ribush (61), reportó un caso de endocarditis aórtica aguda con perforación de las cúspides aórticas, abscesos mio-

cárdicos, y arritmias de conducción en un joven saludable que falleció en una forma fulminante; ocho hemocultivos fueron positivos por *Corynebacterium hoffmani*. Palacio (58), y Wise (78), han reportado otros casos de endocarditis aguda por *Corynebacterium*.

El foco de infección inicial en nuestra serie probablemente fue la cavidad oral en 4 pacientes, los cuales tuvieron instrumentación dental o enfermedad periodontal severa precediendo al desarrollo de la endocarditis. Asimismo es factible la infección durante el procedimiento quirúrgico o la etapa post-operativa temprana. A este respecto, 2 de nuestros pacientes recibieron penicilinas semisintéticas en forma profiláctica durante la implantación de prótesis valvulares y las *Corynebacteria* aislada en hemocultivo fueron resistentes por pruebas in vitro, a los antibióticos usados como profilácticos. Observaciones similares han sido hechas por Johnson et al (35) en 2 pacientes. De este hecho podemos inferir que la administración profiláctica de penicilina semisintética en cirugía de prótesis valvular cardíaca, puede disminuir la incidencia de endocarditis por *Stafilococo aureus* (3), pero no protege al paciente de otros organismos resistentes como *Corynebacterium*. Parece entonces apropiado recomendar que en paciente con endocarditis de prótesis valvular cardíaca que hayan resistido penicilinas semisintéticas profilácticamente, y en los cuales se aisle *Corynebacterium* sp. en sangre, como terapia inicial un antibiótico diferente del usado como profilaxis, Vancomicina y algunas veces cefalosporinas representan una selección mejor, de acuerdo a nuestras pruebas de sensibilidad in vitro (tabla 2), y de otros (35, 69).

Son necesarios múltiples hemocultivos positivos para el diagnóstico de endocarditis por *Corynebacterium*, ya que el microorganismo usualmente representa contaminación cuando se aísla únicamente en un hemocultivo. De 1 a 3% de todos los hemocultivos positivos en un hospital pueden tener *Corynebacterium* (70). El hecho que *Corynebacterium* sea un habitante normal de piel, conjuntivas, membranas mucosas, intestinos y vagina (68, 11), explica la facilidad con que aparece como contaminante.

En todos nuestros casos, el microorganismo fue aislado en más de 5 hemocultivos;

y en más de 10 hemocultivos en la mayoría de pacientes. Como se muestra en la tabla 9, puede ser necesaria la inculación prolongada de los hemocultivos por más de 2 semanas para recobrar el organismos en sangre, observaciones similares han sido hechas por otros investigadores (75, 80). Así mismo deben ser empleados en ocasiones medios especiales hipertónicos para poder cultivar estos microorganismos (48).

El examen fluoroscópico de la válvula aórtica puede ser un método de utilidad adicional en el diagnóstico de endocarditis de prótesis valvular, como lo ilustran 2 de nuestros casos. La prótesis aórtica normal se mueve muy poco durante el ciclo cardíaco, de tal modo que grados menores de inclinación en cinefluoroscopia pueden ser significativos (66).

Diferentes especies de *Corynebacterias* tales como *C. bovis*, *C. pyogenes*, *C. microacrofílico* (tabla 10), *C. hoffmanni* (35), *C. xerosis* (24), *C. acne* (46), y *C. pseudodiphtheriticum* (45), pueden causar endocarditis. La endocarditis por *Corynebacterium* puede preceder o complicar endocarditis debidas a otros microorganismos como *Streptococo viridans* (75), *Enterobacter cloacae* (1 caso nuestro), otros (41, 16).

De la tabla 11 y de la experiencia de otros investigadores (35, 24, 61, 36) podemos concluir que la mayoría de *Corynebacteria* aislada de pacientes que no han recibido profilaxis con antibióticos, son sensibles a penicilina G con concentraciones mínimas inhibitorias de 0.02-1.0 ug/ml, y parece ser el antibiótico de escogencia cuando el microorganismo es sensible in vitro. Vancomicina y en algunos casos cefalosporinas, parecen ser un tratamiento más apropiado para el paciente con endocarditis de prótesis valvular que recibió profilaxis con penicilina semisintéticas, por las razones expuestas anteriormente. Las concentraciones mínimas inhibitorias de cefalotina para 4 tipos de *Corynebacterium* aislados en nuestros pacientes, oscilaron entre 0.1-0.05 ug/ml.

Las dos especies resistentes a penicilina de acuerdo al método de difusión en agar, fueron sensibles a Vancomicina.

Una especie adicional fue sensible a cefalotina.

Patrones similares de sensibilidad pueden ser obtenidos de la literatura (35, 36, 69). Si

el paciente ha tenido una reacción de hipersensibilidad retardada a la penicilina, podría usarse cefalosporinas cautelosamente hasta que las pruebas de sensibilidad estuviesen disponibles. Para pacientes con historia de reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina, la vancomicina puede ser una buena selección. No existe evidencia de que el uso combinado de antibióticos sea superior al tratamiento con uno solo cuando el microorganismo es sensible.

La endocarditis de prótesis valvular puede curar con antibióticoterapia únicamente, sin requerir recambio valvular, como ha sido ilustrado en dos casos nuestros. De la tabla 14, podemos sugerir que la duración adecuada del tratamiento con antibióticos debe ser de 4-6 semanas con antimicrobianos parenterales. Así mismo de la tabla 14, podemos inferir como hechos de mas pronóstico lo siguiente: (a) hemocultivos persistentemente positivos durante el tratamiento antibiótico, (b) fiebre persistente durante el tratamiento antibiótico, y (c) aparición de signos de insuficiencia cardíaca durante el curso del tratamiento antibiótico.

Las posibles complicaciones de la endocarditis por *Corynebacterium* se incluyen en la tabla 13. Otras complicaciones reportadas en la literatura son: fístula aorto-pulmonar con insuficiencia cardiaca refractaria (69), aneurismas micóticos de la raíz de la aorta (54), y perforación de las cúspides aórticas con formación de abscesos miocárdicos más arritmias de conducción (61).

TABLA 1. Hallazgos clínicos

SINTOMAS	Nº DE PACIENTES	
Fiebre	8/	8/8
Escalofríos		4/8
Sudoración		5/8
Astenia/ adinamia		7/8
Pérdida de peso (10 Lb)		3/8
Lumbalgia		1/8
Síntomas del Sistema		
Nervioso Central		0/8
Curso agudo		3/8
Curso subagudo		5/8
Cardiopatía de fondo		8/8

TABLA 2. Cardiopatía de fondo

CARDIOPATIA	Nº DE PACIENTES
Insuficiencia mitral reumática	2/8
Prótesis valvular aórtica	4/8
Insuficiencia mitral de etiología no precisada	1/8
Cardiopatía congénita	1/8

TABLA 4. Datos de Laboratorio

EXAMEN DE LABORATORIO	Nº DE PACIENTES
Sedimentación flobular 20 mm/h.	6/6
Hipergamaglobulinemia (>25 % globulinas)	5/7
Cardiomegalia en rx tórax	5/7
Agrandamiento cavidades cardíacas (E.C.G)	5/7
Anemia (Hb > 12 g/100 ml)	4/7
Pruebas función hepática anormales	2/7
Leucocitosis (> 11000/ml)	2/7
Diferencial leucograma (> 80% seg.)	2/7
Hematuria microscópica	2/8
Insuficiencia renal (> BUN 25, Creat 1.5)	1/8

TABLA 3. Hallazgos al examen físico.

HALLAZGO	Nº DE PACIENTES
Soplo cardíaco	8/8
Sistólico aórtico	1/8
Diastólico aórtico	1/8
Diast. & Sist. aórtico	2/8
Sistólico mitral	3/8
Otro	1/8
Esplenomegalia	5/8
Lesiones de piel	3/8
Lesiones de rutina	1/8
Fiebre alta 39°C.	6/8

TABLA 5. Hemocultivos

PERIODO DE INCUBACION NECESARIO PARA QUE LOS HEMOCULTIVOS FUERAN POSITIVOS	Nº pacientes	Nº hemocultivos positivos	Nº pacientes.
. 3 días	3/8	5	0/8
4-7 días	2/8	5- 10	3/8
8- 15 días	2/8	10	5/8
15 días	1/8		

TABLA 6. Microorganismos aislados en sangre.

MICROORGANISMO	Nº DE PACIENTES
Corynebacterium bovis	2/8
Corynebacterium pyogenes	2/8
Corynebacterium microaero- fílicos	1/8
Corynebacterium sp.	4/8

TABLA 7. Hallazgos quirúrgicos y de autopsia.

HALLAZGOS	Nº DE PACIENTES
Dehiscencia de la prótesis valvular	1
Fuga peri-prostética	2
Válvula con vegetaciones	
Mitral	4
Aórtica	2
Ambas	1
Cardiopatía congénita múltiple	1
Necrosis del septum ventricular adyacente	1
Necrosis del anillo de la raíz aórtica	1
Abscesos de la raíz aórtica con perforación de cámaras cardiacas	1
Miocarditis aguda	1
Infartos esplénicos	2
Infartos renales	1
Glomerulonefritis embólica focal	1
Endocarditis de válvula vecina (mitral)	1

TABLA 8. Tratamiento

	Número pacientes	Resultado final
Antibióticoterapia:		
Penicilina	3	Curados
Penicilina & estreptomina seguida por vancomicina	1	Fallecido
Penicilina seguida por cefapirina	1	Curado
Penicilina & estreptomina	1	Fallecido
Múltiples antibióticos	1	Curado
Cefalotina, luego oxacilina luego penicilina	1	Curado
Hemocultivos persistentemente positivos:		
por 48 h. después inicio tratamiento	6	Curado
por 7 días después inicio tratamiento	1	Fallecido
Día del tratamiento cuando paciente afebril:		
Dentro primeras 72 hs =	3	Curado
44 días	1	Curado
siempre febril	2	Fallecidos
Insuficiencia cardiaca durante tratamiento	2	Curados
	2	Fallecidos
Causa de muerte:		
Taponamiento cardíaco	1	
Shock cardiogénico	1	
Arritmia ventricular post-cirugía por cardiopatía congénita	1	

BIBLIOGRAFIA

1965.

- 1.- ADLAM, C., AND SCOTT, M.J.: Lympho-reticular stimulatory properties of *Corynebacterium parvum* and related bacteria. *J. Mead. Microbiol.*, 6:261, 1973.
- 2.- ALTMAN, G., AND BOGOKOVSKY, B.: Brain abscess due to *Corynebacterium haemolyticum*. *Lancet*, 1:378, 1973.
- 3.- AMOURY, R.A., BOWMAN, F.O., JR. AND MALM, J.R.: Endocarditis associated with intracardiac prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 51:36, 1966.
- 4.- BABA, N., AND MCKISSICK, T.L.: Mycotic false aneurysm of the aorta following aortic valvular prostheses. *Circulation*, 31:575,
- 5.- BABER, V., AND MANOLESCU, D.: Ueber cinen in endocarditischen Exkrescenzen gefundenen pseudodiphtherischen bacillus (abstract). *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1:67, 1909.
- 6.- BARRITT, D.W., AND GILLESPIE, W.A.: Subacute bacterial endocarditis. *Br. Med. J.*, 1:1235, 1960.
- 7.- BERG, R.: *Corynebacterium equi* infection complicating neoplastic disease. *Am. J. Clin. Pathol.*, 68 (1):73-77, 1977.
- 8.- BLACKWHEEL, J.B.: Granulomatous Lymphadenitis caused by *Corynebacterium ovis*. *Pathology*, 6 (3):243, 1974.

- 9.- BLOUNT, J.G.: Bacterial endocarditis. *Am. J. Med.*, 38:909, 1965.
- 10.- BOLTOM, W.K.: Ventriculojugular shunt nephritis with *Corynebacterium bovis*: Successful therapy with antibiotics. *Am. J. Med.*, 59 (3):417, 1975.
- 11.- BRIODY, B.A., AND GILLIS, R.E.: *Microbiology and infectious diseases*, ed. by McGraw-Hill Book Co., New York, 1974, p. 453 and 437.
- 12.- CEILLEY, R.I.: *Corynebacterium haemolyticum* as human pathogen (letter). *Ann. Intern. Med.*, 86 (2):239, 1977.
- 13.- CLAPPER, W.E., AND CARLQUIST, J.H.: Brain abscess and meningitis caused by a diphtheroid resembling *Corynebacterium ulcerogenes*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 60:298, 1945.
14. CSISZAR, K.: *Corynebacterium pyogenes* var. *hominis* infections. *Orv. Hetil.*, 117 (40):2430, 1976.
- 15.- CURTIS, J., RICHMAN, B.L., AND FEINSTEIN, M.A.: Infective endocarditis in drug addicts. *South Med. J.*, 67:4, 1976.
- 16.- DAVIS, A., BINDER, M.J., BURROUGHS, J.T., MILLER, A.B., AND FINEGOLD, S.M.: Diphtheroid endocarditis after cardiopulmonary bypass surgery for the repair of cardiac valvular defects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, pp. 643, 1966.
- 17.- DISMUKES, W.E., KARCHMER, A.W., BUCKLEY, M.J.: Prosthetic valve endocarditis: analysis of 38 cases. *Circulation*, 48:365, 1973.
- 18.- DORNEY, E.R., KING, S.B.: Bacterial endocarditis following prosthetic cardiac valve surgery: early and late occurrence (abstract). *Circulation*, 45 Suppl. 3:150, 1970.
- 19.- EUSTATIA, J.M.: Chronic Tonsillitis probably caused by *Corynebacterium pyogenes* var. *hominis*. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 12 (11):437, 1977.
- 20.- FELL, H.W.: Infections in man with *Corynebacterium haemolyticum*. *J. Med. Microbiol.*, 6: p. VII, 1973.
- 21.- FULGHUM, R.S.: Anaerobic bacteria in otitis media. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 86:196, 1977.
- 22.- FURNESS, G.: Infection of a nonspecific urethritis patient and his consort with a pathogenic species of corynebacteria, *Corynebacterium genitalum*. *N.S.P. Invest. Urol.*, 14 (3):202, 1976.
- 23.- GAVAM, T.L.: Bacteriology, in *Manual of Clinical laboratory procedures*, ed. by Faulkner, W.R., and King, J.W. Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio, 1970, p. 249-311.
- 24.- GERACI, J.E., FORTH, R.J., AND ELLIN, F.H.: Postoperative prosthetic valve endocarditis due to *Corynebacterium xerosis*. *Mayo Clinic Proc.*, 42:736, 1967.
- 25.- GERRY, J.L., GREENOUGH, W.B. III: Diphtheroid endocarditis: report of nine cases and review of the literature. *J. Hopkins Med. J.* 139:61, 1976.
- 26.- GOLUB, B., FALK, G., AND SPINK, W.W.: Lung abscess due to *Corynebacterium equi*. Report of first human infection. *Ann. Intern. Med.*, 66:1174, 1967.
- 27.- GRABER, C.D.: Seldom encountered agents of bacterial meningitis. *J.A.M.A.*, 192:956, 1965.
- 28.- HERZOG, G.: Demonstration einer ulzerösen endokarditis durch diphtherie bazillen. *Munch. Med. Wochenschr.*, 1:29, 1918.
- 29.- HESSE, F.: Diphtheriebazillen als Sepsisserreger. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1:1096, 1909.
- 30.- HOLLER, J.W., AND PECORA, J.S.: Backache in bacterial endocarditis. *N.Y. State J. Med.* 70:1903, 1970.
- 31.- HOWARD, W.J., JR.: Acute ulcerative endocarditis due to the bacillus diphtheride. *Johns Hopkins Hosp. Bull.* 4:32, 1893.
- 32.- JACKSON, G., SAUNDERS, K.: Prosthetic valve diphtheroid endocarditis treated with sodium fusidate and erythromycin. *Br. Heart. J.*, 35:931, 1973.
- 33.- JENSEN, H.L.: Some introductory remarks on the Coryneform bacteria. *J. Appl. Bacteriol.*, 29:13, 1966.
- 34.- JOBANPUTRA, R.S.: Septicaemia due to *Corynebacterium haemolyticum*. *J. Clin. Pathol.* 28 (10):798, 1975.
- 35.- JOHNSON, W.D., COBBS, G., ARDITI, L.I., AND KAYE, D.: Diphtheroid endocarditis after insertion of a prosthetic heart valve. *J.A.M.A.*, 203:919, 1968.
- 36.- JOHNSON, W.D., AND KAYE, D.: Serious infections caused by diphtheroids. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 174:568, 1970.
- 37.- JOSEY, W.E.: Epidemiologic characteristics of women infected with *Corynebacterium vaginale* (*Haemophilus vaginalis*). *J. Am.*

- Vener. Dis. Assoc. 3 (1):9, 1976.
- 38.- KAPLAN, K., AND WEINSTEIN, L.D.: Diphtheroid infections of man. *Ann. Intern. Med.*, 70:919, 1969.
 - 39.- KING, S.B., DORNEY, E.R., LOQUE, R.B.: Diphtheroid endocarditis complicating prosthetic cardiac valve surgery (abstract). *Am. J. Cardiol.*, 25:109, 1970.
 - 40.- KOURILSKY, R.: Apropos of a case of septicemia due to *Corynebacterium anaerobium*. *Sem. Hosp. Paris*, 41:1408, 1965.
 - 41.- KUZMAN, W.J.: Recurrent bacterial endocarditis due to *Salmonella newport* and diphtheroid bacillus. *Chest*, 51:654, 1967.
 - 42.- LAKATOS, M.: Human diseases caused by *Corynebacterium pyogenes varians hominis*. *Orv. Hetil.*, 117 (15):892, 1976.
 - 43.- LAUGHLIN, N.: Pneumonitis due to a pleuro-pneumonitis-like organisms and a *Corynebacterium* associated with hyaline membrane disease. *J. Pathol. Bacteriol.*, 85:413, 1963.
 - 44.- LEONARD, A., RAIJ, L., COMTY, C.M., WATHEN, R., RATTAZZI, T. AND SHAPIRO, F.L.: Experience with endocarditis in a large kidney disease program. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, XIX:928, 1973.
 - 45.- LEONARD, A., RAIJ, L., AND SHAPIRO, F.L.: Bacterial endocarditis in regularly dialyzed patients. *Kidney Int.*, 4: 417, 1973.
 - 46.- LEVIN, J.: Diphtheroid bacterial endocarditis after insertion of a Starr valve. *Ann. Intern. Med.*, 64:396, 1966.
 - 47.- LOPEZ, J.F., WONG, F.M., AND QUESADA, J.: *Corynebacterium pseudotuberculosis*. First case of human infection. *Am. J. Clin. Pathol.*, 46:562, 1966.
 - 48.- LOURIA, D.B., KAMINSKI, J.; GRIECO, M., AND SINGER, J.: Aberrant forms of bacteria and fungi found in blood or cerebrospinal fluid. *Arch. Intern. Med.* 124:39, 1969.
 - 48a.- MUANGMANEE, L.: Diphtheroid liver abscess: report of a case. *J. Med. Assoc. Thai.*, 57 (4):206, 1974.
 - 49.- MACLEOD, G.I., KLAER, F.H.: Pseudo-diphtheritic septicemia with report a case diagnosed by blood culture. *U. Penn. Med. Bull.*, 21:352, 1909.
 - 50.- MARSH, J.C.: Recurrent *Corynebacterium equi* infection with Lymphoma. *Cancer*, 32:147, 1973.
 - 51.- MARTINAK, J.F., WYSO, E.M.: *Corynebacterium endocarditis*. *N.Y. State J. Med.*, 68:2197, 1968.
 - 52.- MERZBACH, D., FREUNDLICH, E., METZKER, A., AND FALK, W.: Bacterial endocarditis due to *Corynebacterium*: Report of 2 cases. *J. Pediatr.*, 67:792, 1965.
 - 53.- MORREY, B.F.: Diphtheroid osteomyelitis. *J. Bone Joint Surg. (am.)*, 59 (4): 527, 1977.
 - 54.- MULDER, D.G., AND JOHNSON, B.L.: Mycotic aneurysm of the aortic root and infected prosthetic valve treated by excision and homograft valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.*, 9:253, 1970.
 - 55.- MULLER, H.E., SIEPE, O.: Uber die durch aerobe *Corynebakterien* bedingte endokarditis. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2:1765, 1973.
 - 56.- NEGRONI, P.: Erythrasma of the nails. *Med. Cutan. Iber. Lat. Am.* (4 (5):349, 1976.
 - 57.- OLINGER, M.G.: Mixed infection in subacute bacterial endocarditis: report of two cases. *Arch. Intern. Med.* 81:334, 1948.
 - 58.- PALACIO, E.J., NAVARRET, E.E., LOPEZ ALEM J.G.: Endocarditis tricuspidéa aguda puerperal por *Corynebacteriae*. *Rev. Assoc. Med. Argent.*, 75:113, 1961.
 - 59.- PANKEY, G.A.: Subacute bacterial endocarditis at the University of Minnesota Hospital, 1939 through 1959. *Ann. Intern. Med.*, 55:550, 1961.
 - 60.- REID, J.D., AND GREENWOOD, L.: *Corynebacterial endocarditis*: A report of two cases with review. *Arch. Intern. Med.*, 119:106, 1967.
 - 61.- RIBUSH, N.: Peobable diphtheroid endocarditis. *Med. J. Aust.*, 396, 1976.
 - 62.- ROBINSON, M.J., Ruedy, J.: Sequelae of bacterial endocarditis. *Am. J. Med.*, 32:922, 1962.
 - 63.- ROOSEN-RUNGE: Ein fall von diphtheriabazillen sepsis. *Munch. Med. Wochenschr.*, 2:1252, 1903.
 - 64.- SCHUBACK, A., SATTLER, W.: Endocarditis ulcerosa durch paradiphtherie-bakteriem. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1:552, 1949.
 - 65.- STEIN, P.D., Harken, D.E., AND DEXTER,

- L.: The nature and prevention of prosthetic valve endocarditis. *Am. Heart J.*, 71:393, 1966.
- 66.- STINTON, E.B., CASTELLINO, R.A., AND SHUMWAY, N.E.: Radiologic signs in endocarditis following prosthetic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 56:554, 1968.
- 67.- SUTHERLAND, J., WILLIS, R.A.: A case of endocarditis due to a diphtheroid bacillus structurally and culturally resembling the diphtheria bacillus. *J. Pathol. Bacteriol.*, 43:127, 1936.
- 68.- THIERS, H.: Infection due to *Corynebacterium granulosum* appearing as subacute gummatous lymphangitis. *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphilig.*, 73:78, 1966.
- 69.- THOMAS, T.V., AND HEILBRUNN, A.: Prosthetic aortic valve replacement complicated by diphtheroid endocarditis and aortopulmonary fistula. *Chest*, 59:679, 1971.
- 70.- THOMPSON, L.: Occurrence of diphtheroids in blood cultures. *J. Infect. Dis.*, 50:69, 1932.
- 71.- TOW, A., WECHSLER, H.F.: Diphtheroid bacillus as the cause of endocarditis. *Am. J. Dis. Child.* 44:156, 1932.
- 72.- TRUANT, J.P.: Classification and nomenclature of bacteria in *Manual of Clinical Microbiology*, ed. by Truant, American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1974, p. 6.
- 73.- VAN SCOY, R.E.: Coryneform bacterial endocarditis: difficulties in diagnosis and treatment, presentation of three cases and review of literature. *Mayo Clin. Proc.* 52 (4):216, 1977.
- 74.- VILLASECA, J.: Endocarditis caused by *Corynebacterium* (report of 2 cases and review of the literature). *Rev. Clin. Esp.* 129:207, 1973.
- 75.- WALLACH, R., AND POMERANTZ, N.: Combined antibiotic therapy: report of a case of subacute bacterial endocarditis reinfecting with a diphtheroid and successfully treated with penicillin and bacitracin. *Arch. Int. Med.*, 88:840, 1951.
- 76.- WEINER, M.: *Corynebacterium aquaticum* septicemia characterization of the microorganisms. *Am. J. Clin. Pathol.*, 64 (3):378, 1975.
- 77.- WEINSTEIN, L., AND SCHLESINGER, J.: Treatment of infective endocarditis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* XVI:275, 1973.
- 78.- WISE, J.R., CLELAND, W.P., HALLIDIE-SMITH, K.A., BENTALL, H.H., GOODWIN, J.F. AND OAKLEY, C.M.: Urgent aortic-valve replacement for acute aortic regurgitation due to infective endocarditis. *Lancet*, II:115, 1971.
- 79.- WITTLER, R.G., MALIZIA, W.F., KRAMER, P.E., TUCKETT J.D., PRITCHARD, H.N., BAKER, H.J.: Isolation of a *Corynebacterium* and its transitional forms from a case of subacute bacterial endocarditis treated with antibiotics. *J. Gen. Microbiol.*, 23:315, 1960.
- 80.- ZENDEL, J.F., AND LUBART, A.: Diphtheroid subacute bacterial endocarditis successfully treated with bacitracin. *Arch. Intern. Med.*, 90:562, 1952.