

Anjiommünoblastik T-hücreli lenfoması olan bir hastada çoklu ilaç dirençli *Corynebacterium mucifaciens*'in neden olduğu ölümcül bir sepsis olgusu

A fatal case of sepsis caused by multidrug-resistant *Corynebacterium mucifaciens* in a patient with an angioimmunoblastic T cell lymphoma

Fatma KÖKSAL-ÇAKIRLAR¹, Nevriye GÖNÜLLÜ¹, Mert KUŞKUCU¹, Kübra CAN¹,
Seval ÜRKMEZ², Kenan MİDİLLİ¹, Nuri KİRAZ¹

ÖZET

Amaç: Son yıllarda *Corynebacterium* türleri fırsatçı patojenler olarak dikkat çekmeye başlamıştır. *Corynebacterium mucifaciens* deri, kan ve diğer steril vücut sıvılarından izole edilmiştir. 1997'de tarif edildiğinden bu yana nadiren insan patojeni olarak bildirilmiştir. Bu yazıda febril nötropeni ve septik şok ön tanısı ile İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesinde takibe alınan anjiommünoblastik T-hücreli lenfoma tanısı almış 58 yaşında bir erkek olgu sunulmaktadır. Kan kültüründe üreyen Gram pozitif çomak şeklinde bakterilerin identifikasyonu Phoenix (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) otomatize identifikasyon sistemi kullanılarak yapılmıştır ve 16S rRNA dizi analizi ile doğrulanmıştır. Bakterinin antibiyotik MİK değerleri E test ile saptanmıştır ve EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Hastadan alınan 4 kan kültür örneğinde saf olarak Gram pozitif çomak şeklinde üreyen bakteri, *C. mucifaciens* olarak tanımlanmıştır. Bakteri kökeninden elde edilen 16S rRNA dizisi, GenBank veri bankası ile yapılan karşılaştırmada *C. mucifaciens* ile uyumlu bulunmuştur. Bakterinin E test ile yapılan antibiyotik MİK değerleri seftazidim, klindamisin, azitromisin ve klaritromisin için >256 µg/mL, sefotaksim ve siprofloksasin için 32 µg/mL, penisilin, ampisilin ve sefepim için 16 µg/

ABSTRACT

Objective: In recent years, *Corynebacterium* species has attracted attention as opportunistic pathogens. *Corynebacterium mucifaciens* has been isolated from skin, blood and other sterile body fluids. It has been rarely reported as human pathogens, since it was described in 1997. In this study, a 58 years old male patient who has a medical history of angioimmunoblastic T-cell lymphoma, taken to the Sadi Sun Intensive Care Unit in I.U. Cerrahpaşa Medical Faculty Hospital with the preliminary diagnosis of febrile neutropenia and septic shock was reported. The identification of Gram-positive rod-shaped bacteria isolated in blood cultures was performed by using the Phoenix (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) automated identification system and was confirmed by 16S rRNA sequence analysis. Bacterial antibiotic MIC values were determined by E-test and evaluated according to EUCAST criteria. Gram-positive rod-shaped bacteria which were isolated from 4 blood culture samples taken from the patient, were identified as *C. mucifaciens*. The 16S rRNA gene sequence which obtained from the bacteria was matched with *C. mucifaciens* sequences in GenBank database. Antibiotic MIC values with E test were determined as; >256 µg/mL for ceftazidime, clindamycin, azithromycin, and clarithromycin, 32 µg/mL for cefotaxime and ciprofloxacin, 16 µg/mL for

¹ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

² İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İSTANBUL



İletişim/Corresponding Author : Fatma KÖKSAL-ÇAKIRLAR

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Tel : +90 543 673 0296

E-posta/ E-mail : fzkoksal@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07.02.2015

Kabul Tarihi / Accepted : 04.05.2015

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2015.58224

Köksal-Çakırlar F, Gönüllü N, Kuşkucu M, Can K, Ürkmez S, Midilli K, Kiraz N. Anjiommünoblastik T-hücreli lenfoması olan bir hastada çoklu ilaç dirençli *Corynebacterium mucifaciens*'in neden olduğu ölümcül bir sepsis olgusu. Turk Hij Den Biyol Derg, 2015; 72(3): 235-40.

mL, imipenem için 6 µg/mL, piperasillin+tazobaktam için 8 µg/mL, amoksisilin+klavulanik asit için 3 µg/mL, tobramisin için 0,16 µg/mL, amikasin için 1,25 µg/mL ve teikoplanin için 2 µg/mL olarak tespit edilmiştir. Vankomisin (MİK, 1 µg/mL) ve gentamisin (MİK, 0,16 µg/mL) *C. mucifaciens*'e etkili ilaçlar olarak bulunmuştur. Hasta yapılan tüm müdahalelere rağmen septik şok ve çoklu organ yetersizliği nedeniyle kaybedilmiştir. *C. mucifaciens* immün-yetmezlik öyküsü olan hastalarda önemli bir insan patojeni olarak düşünülmemelidir.

Anahtar Kelimeler: *Corynebacterium mucifaciens*, Sepsis, Kan akım enfeksiyonu

penicillin, ampicillin and cefepime, 6 µg/mL for imipenem, 8 µg/mL for piperacillin + tazobactam, 3 µg/mL for amoxicillin + clavulanic acid, 0.16 µg/mL for tobramycin, 1.25 µg/mL for amikacin and 2 µg/mL for teicoplanin, respectively. Vancomycin (MIC, 1 µg/mL) and gentamycin (MIC, 0.16 µg/mL) were found to be the effective antibiotics against *C. mucifaciens*. Despite all of the interventions performed patient passed away due to septic shock and multiple organ failure. *C. mucifaciens* should be considered as an important human pathogen in patients with history of immunodeficiency.

Key Words: *Corynebacterium mucifaciens*, Sepsis, Bloodstream infection

GİRİŞ

Uzun yıllar boyunca, klinik örneklerden izole edilen *Corynebacteria*'ların klinik olarak önemli olup olmadığı klinik mikrobiyologlar arasında tartışma konusu olmuştur. Bu organizmalar deri kontaminantları olarak göz ardı edilmiş ve tür seviyesinde tanımlanmaları için pek çaba gösterilmemiştir. Ancak, bağışıklık sistemi bozulmuş ya da ciddi hastalığı olan hastaların klinik örneklerinden fırsatçı patojenler olarak giderek artan sıklıkla izole edilmeleri, bu bakterilerin önemli insan patojeni olarak kabul görmesine neden olmuştur (1). *Corynebacterium mucifaciens* ilk kez 1997 yılında yeni bir *Corynebacterium* türü olarak önerilmiştir (2). Bu bakteri genellikle kandan ya da diğer steril vücut sıvılarından izole edilmektedir (1). *Corynebacterium* sp. ile enfekte olduğu bilinen hastaların tedavisinde genellikle ampirik tedavi yapılmaktadır. Bazı yayınlarda *C. jeikeium* gibi birkaç istisna dışında tüm *Corynebacterium* türleri için penisilin veya vankomisin iyi klinik yanıt gösterdiği bildirilmiştir (3, 4). *C. mucifaciens* vakalarında ise beta-laktam antibiyotiklerin ve aminoglikozitlerin daha iyi etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (5).

Bu olgu sunumunda *C. mucifaciens*'in neden olduğu düşünülen septik şok ve çoklu organ

yetersizliği nedeniyle kaybedilen anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfomalı 58 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır.

OLGU

2010 yılında "anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma" tanısı alan 58 yaşında erkek hastanın, dört kür kemoterapi sonrası tedaviye refrakter kabul edilerek günde 8 mg prednol tedavisine devam edildi. Bu süreçte Cytomegalovirus retinitine bağlı sol gözde körlük gelişmiştir. 3,5 yıl sonra hasta ateş, boğaz ağrısı ve karın ağrısı şikayetleriyle dış merkezde KBB uzmanına başvurmuş ve hastaya kriptik tonsilit tanısı ile seftriakson ve klindamisin tedavisi başlanmıştır. Antibiyotik tedavisine rağmen şikâyetlerinin düzelmemesi ve genel durumunun kötüleşmesi üzerine İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Dahiliye polikliniğine başvurmuştur. "Nekrotizan kriptik tonsilit" ön tanısı ile hastadan iki adet hemokültür ve idrar kültürü alınarak mikrobiyolojik incelemeye gönderildi. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonrası karbapenem ve piperasilin-tazobaktam tedavisi başlanan hasta septik şok ve febril nötropeni tanısıyla Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesine yatırıldı. Şuuru açık ve koopere

olan hastaya solunum sıkıntısı nedeniyle non-invazif mekanik ventilasyon (NİMV) başlandı. Santral ven kateteri takılarak sıvı resüsitasyonuna devam edildi. Hipotansiyon devam ettiği için vazoaktif ajan infüzyonu başlandı. Anemisi olan hastaya 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Tedaviler sonrası KAH: 103/dk, Kan basıncı: 120/60 mmHg oldu (Tablo 1). Santral ven oksijen satürasyonu (ScVO₂) %83, laktat değeri 1,8 idi. Ateş 38,6 °C olan hastada kreatinin değeri yüksek olması nedeniyle böbrek doz ayarlaması yapılarak karbapenem ve piperasilin-tazobaktam tedavisine devam edildi. Hematoloji konsültasyonu sonrası nötropenik olan hastaya neupogen tedavisi eklendi. On saat sonra NIMV desteği altında hipoksemisi devam eden hasta entübe edilerek mekanik ventilasyon tedavisine başlandı. Entübasyon sırasında bilateral tonsiller hipertrofik ve üzerinin beyaz renkli membran ile kaplı olduğu görülerek tonsil üzerinden sürüntü, endotrakeal aspirat (ETA) ve iki kan kültürü daha alınarak mikrobiyolojik incelemeye gönderildi. ETA'da Gram boyasında bol lökosit görülmüş, bakteri tespit edilmedi. Kültürde 5000 cfu/ml *Candida albicans* üremiştir.

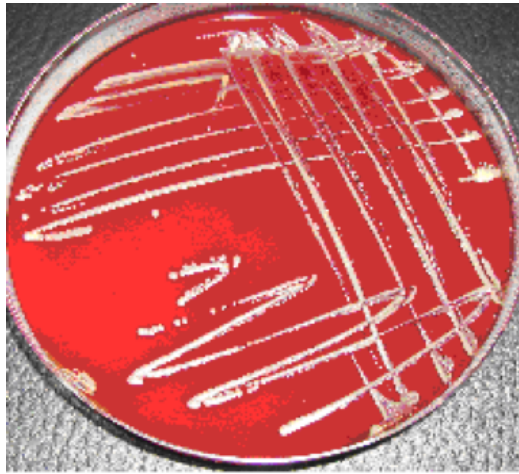
Table 1. Laboratuvar ve klinik bulguların seyri

	1. gün	2. gün	3. gün
Lökosit (mm ³)	610	540	1700
PNL (%)	29,6	37	57
CRP (mg/L)	291	320	399
Ateş(OC)	38,6	38,9	40,7
LDH (IU/L)	1296	1371	-
Kreatinin (mg/dL)	2,1	2,3	2,5
İdrar miktarı (mL)	3000	2000	1000
Kan basıncı (mmHg)	120/60	100/50	80/40
SVB (mmHg)	9	14	14
ScVo ₂ (%)	83	86	84
Laktat (mmol/L)	1,8	2,7	2,7

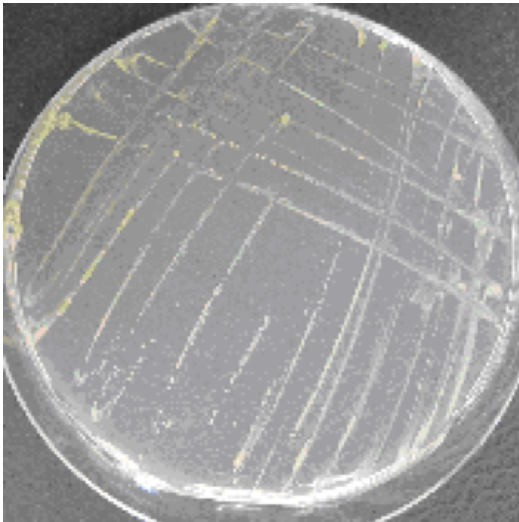
PNL : Polimorfo nükleer lökosit CRP : C-reaktif protein
 LDH : Laktat dehidrojenaz SVB : Santral Venöz Basıncı
 ScVo₂ : Santral venöz oksijen satürasyonu

İkinci gün noradrenalin dozunun artırılmasına ve sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonu devam eden, ateşi (38,9 °C) antipiretik tedavi ile düşmeyen ve CRP değeri artan hastaya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonrası flukonazol tedavisi eklendi. Üçüncü gün ateş 39,7- 40,7 °C arasında seyretti ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından pnömoni dışlanamadığı için ve klinik bulguların kötüye gitmesi nedeniyle piperasilin-tazobaktam yerine vankomisin tedavisine, flukonazol yerine cansidas tedavisine geçildi. Üçüncü günün sonunda hasta septik şok ve çoklu organ yetersizliği nedeniyle kaybedildi. Hastanın idrar kültüründe üreme olmadı. Dört kan kültüründe (BACTEC 9120, Becton Dickinson, ABD) de Gram pozitif, sporsuz, difteroid çomak şeklinde bakteriler üredi. Bakteriler koyun kanlı plak ve çukulatamsı plak besiyerinde 48 saat inkübasyondan sonra düz, hafif sarımsı, mukoid koloniler oluşturdu (Resim 1, 2). Katalaz pozitif, üre, glukoz, maltoz, sukroz ve nitrat testleri negatifti. Üreyen bakteri Phoenix (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) otomatize idendifikasyon sistemi kullanılarak *C. mucifaciens* olarak tanımlandı. Eş zamanlı olarak bakterinin 16S rRNA bölgesinin yaklaşık 1200 bp kısmı DNA dizi analizi ile analiz edildi. Gen bankasında yapılan karşılaştırmada bakteri *C. mucifaciens* dizileri ile eşleşti ve elde edilen dizi <http://bioinfo.unice.fr/blast/> web adresi 16S rRNA veri tabanında online karşılaştırmaya tabi tutuldu. Aynı paket içerisinde yer alan Blast2 Tree paketi ile filogenetik karşılaştırma yapıldı (Şekil 1).

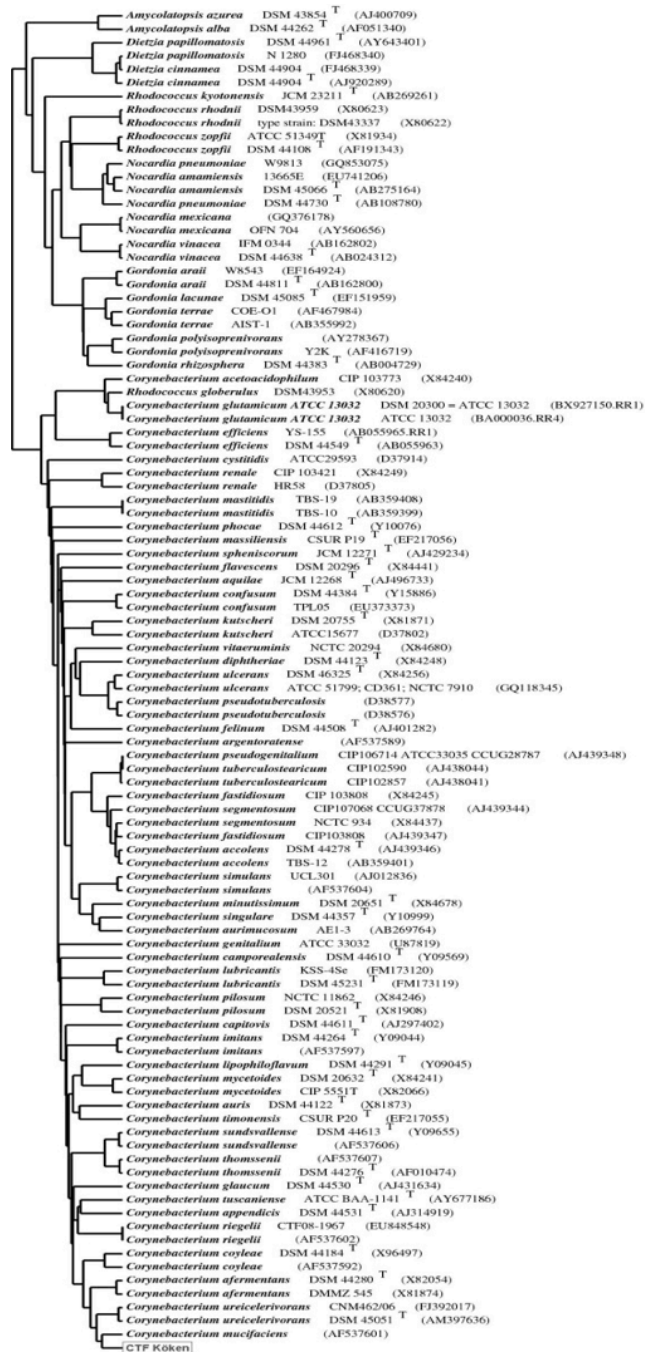
İzole ettiğimiz *C. mucifaciens*'in antimikrobiyal duyarlılığını saptamak için ampirik tedavi için çoğunlukla kullanılan antimikrobiyallerin MİK değerleri E test ile saptandı ve *Corynebacterium* spp. için European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sınır değer tablosunda yer alan antibiyotiklerin MİK değerleri EUCAST kriterlerine göre belirlendi (6). EUCAST sınır değer tablosunda yer almayan diğer antibiyotiklerin duyarlılık kategorisi belirlenmemiştir. MİK değerleri seftazidim, klindamisin, azitromisin ve klaritromisin için >256 µg/mL, sefotaksim ve



Resim 1. *C. mucifaciens*'in koyun kanlı agarda kolonileri



Resim 2. *C. mucifaciens*'in Mülller Hinton agarda hafif sarımsı kolonileri



Şekil 1. İzolatın 16 S rRNA gen dizilerinin filogenetik ağacı

siprofloksasin için 32 µg/mL, penisilin, ampicilin ve sefepim için 16 µg/mL, imipenem için 6 µg/mL, piperasillin+tazobaktam için 8 µg/mL, amoksisilin+klavulanik asit için 3 µg/mL, tobramisin için 0,16 µg/mL, amikasin için 1,25 µg/mL ve

teikoplanin için 2 µg/mL olarak tespit edilmiştir. *Corynebacterium* spp. EUCAST kriterlerine göre *C. mucifaciens*'in penisilin, siprofloksasin ve klindamisine dirençli, vankomisin (MİK, 1 µg / mL) ve gentamisine (MİK, 0,16 µg / mL) duyarlı olduğu bulunmuştur.

TARTIŞMA

Corynebacterium'ların tür düzeyinde tanımlanmasında sorunlar vardır. Son zamanlarda, moleküler biyoloji tekniklerinin gelişmesiyle yeni *Corynebacterium* türleri keşfedilmiş ve eski türler de yeniden adlandırılmıştır (7). *C. mucifaciens* yeni tarif edilen genellikle hafif sarı ve mukoid koloni oluşturan, kanlı agar da üreyen bir türdür. İdentifikasyon standart biyokimyasal testler ya da ticari tanımlama sistemleri ile yapılmaktadır. Ancak, yakın ilişkili türlerin ayrımı 16S rRNA gen dizi analizi gibi moleküler biyoloji teknikleri ile gerçekleştirilmektedir. *C. mucifaciens* kan kültürleri, eklem sıvısı ve yara sürüntüsü gibi insan çeşitli klinik örneklerinden izole edilmiştir (1, 2, 4, 8, 9). Bizim olgumuzda anjioimmünoblastik T-hücreli lenfoma tanısı almış 58 yaşında bir erkek hastanın 4 kan kültüründe de *C. mucifaciens* üremiştir. Ancak kan kültürlerinin sonuçları çıkmadan hasta kaybedilmiştir.

C. mucifaciens ile oluşan olgularda beta-laktam antibiyotiklerin ve aminoglikozidlerin iyi bir aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir. Funke ve arkadaşları (1) *C. mucifaciens*'in aminoglikozidlere ve glikopeptidlere (teikoplanin ve vankomisin) iyi aktivite sergilediğini, penem, kinolon, makrolid ve klindamisine direnç gösterdiğini bildirdiler. Antibiyotiklere duyarlılık *C. mucifaciens* izolatları arasında değişiklik göstermektedir. Bu nedenle şüpheli patojenler için duyarlılık testi tavsiye edilmektedir. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), *Corynebacterium* türlerinin klinik örneklerinden fırsatçı patojenler olarak giderek artan sıklıkla izole edilmeleri nedeniyle 2010 yılında penisilin, vankomisin, gentamisin ve eritromisin için duyarlılık sınır değerlerini belirleyen bir döküman (CLSI, M45A2) yayınlamıştır (10) Bu dökümanda *Corynebacterium* türlerinin (özellikle *C. jeikeum* ve *C. urealyticum*) beta-laktam, makrolid ve aminoglikozidleri içine alan çoklu ilaç direncine sahip oldukları belirtilmiştir. EUCAST, 2014 kriterlerinde *Corynebacterium* türleri için penisilin, siprofloksasin, moksifloksasin, gentamisin, vankomisin, klindamisin, tetrasiklin, linezolid ve rifampisin için duyarlılık

sınır değerleri yer almıştır (11). *Corynebacterium* spp. için EUCAST, 2015 kriterlerinde ise duyarlılık sınır değerlerinde bir değişiklik olmamıştır (6). Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M100-S25, 2015 kriterlerinde *Corynebacterium* spp. henüz yer almamıştır. Coryneform bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili kapsamlı çalışma çok az yapılmıştır. Diğer bazı çalışmalar da *C. jeikeum* ve *C. urealyticum* gibi türler üzerinde odaklanmıştır. Bu bakteriler arasında da antibiyotik direncinin giderek arttığı gösterilmiştir (12). *Corynebacterium* spp'ler (ve bu yazıda tarif edilen *C. mucifaciens*) için in vitro ve in vivo çalışmalar yetersizdir. Hastalara genellikle ampirik tedavi verilmektedir. Bu olguda da *Corynebacterium* spp. için EUCAST sınır değer tablosunda bulunmayan karbapenem ve piperasilin-tazobaktam hastaya ampirik olarak başlanmıştır. Ancak Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu sonrası pnömoni dışlanamadığı için ve klinik bulguların kötüye gitmesi nedeniyle piperasilin-tazobaktam yerine vankomisin tedavisine geçilmiştir. Ampirik tedavide kullanılan antimikrobiyaller sık rastlanan bakterilere göre seçilmektedir. Biz bu olgu sunumunda ampirik olarak verilebilen antibiyotiklerin MİK değerlerini tespit etmeye çalıştık. EUCAST kriterlerinde yer almayan seftazidim (MİK >256 µg/mL), sefotaksim (MİK >32 µg/mL), sefepim (MİK >16 µg/mL), ve ampisilinin (MİK >16 µg/mL) MİK değeri gradient testin kapsama aldığı en yüksek MİK değerine yakın hatta bu değeri geçmektedir. Bu nedenle etkili olamayacağı düşünülmüştür. Bizim bakterimizde MİK değeri imipenem için 6 µg/ml, piperasilin+tazobaktam için 3 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Hasta bu antimikrobiyallerle tedaviye cevap vermemiştir. Bu nedenle standartlarda yer almayan antimikrobiyaller *Corynebacterium* spp. enfeksiyonlarının tedavisi için uygun bir seçim olmadığı görülmektedir. EUCAST'te *Corynebacterium* türleri için eritromisinin sınır değeri yoktur, ancak klindamisin (≤0,5 duyarlı ve >0,5 dirençli) için vardır. CLSI (M45A2)'de ise klindamisin için sınır değeri olmamasına rağmen eritromisinin MİK sınır değeri >2 dirençli olarak verilmiştir.

Bizim çalışmamızda makrolidler (klindamisin, azitromisin ve klaritromisin) >256 µg/ml MİK değeri ile dirençli olarak değerlendirilebilir. İzole ettiğimiz *C. mucifaciens* EUCAST kriterlerine göre siprofloksasine dirençli, gentamisine duyarlıdır. EUCAST sınır değer tablosunda bulunmayan tobramisin (0,16 µg/mL) ve amikasinin (1,25 µg/mL) MİK değeri gradient testin kapsama aldığı en düşük MİK değerine yakındır. Bu nedenle duyarlı kabul edilebilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, birden fazla kan kültürü şişesinde coryneform bakteri üremişse, hastanın bakteriyemi ile uyumlu belirtileri varsa ve başka hiçbir patojen mikroorganizma mevcut değilse, üreyen *Corynebacteria*'ların tür düzeyinde tanımlanması önerilmektedir (1). Doğru tanımlanma ve MIC değerlerinin belirlenmesi *Corynebacterium*

spp.'lerin ve ilişkili türlerin patojenik potansiyelini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Bu bakterilerle ilgili çalışmalar arttıkça daha fazla antibiyotigin sınır değerleri kriterlerde yerini alacaktır. Bu nedenle daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim olgumuzda, anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoması olan, febril nötropeni ve septik şok gelişen bir hastadan *C. mucifaciens* izole edildi. Hasta kan kültür sonuçları çıkmadan kaybedilmiştir.

Özetle biz bu yazıda anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoması olan bir hastanın kan kültüründen izole ettiğimiz *C. mucifaciens* ile gelişen septik şok ve çoklu organ yetersizliği nedeniyle meydana gelen bir eksitus olgusunu tarif ettik. *C. mucifaciens* immün-yetmezlik öyküsü olan hastalarda önemli bir insan patojeni olarak düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Funke G, Lawson PA, Collins MD. *Corynebacterium mucifaciens* sp.nov., an unusual species from human clinical material. Int J Syst Bacteriol, 1997; 47: 952-7.
2. Bernard KA, Munro C, Wiebe D, Ongansoy E. Characteristics of rare or recently described *Corynebacterium* species recovered from human clinical material in Canada. J Clin Microbiol, 2002; 40: 4375-81.
3. Weiss K, Laverdière M, Rivest R. Comparison of antimicrobial susceptibilities of *Corynebacterium* species by broth microdilution and disk diffusion methods. Antimicrob Agents Chemother, 1996; 40: 930-3.
4. Cantarelli VV, Brodt TC, Secchi C, Inamine E, Pereira Fde S, Pilger DA. Fatal Case of Bacteremia Caused by an Atypical Strain of *Corynebacterium mucifaciens*. Brazil J Infect Dis, 2006; 10(6): 416-8.
5. Funke G, Bernard KA. Coryneform Gram-positive rods. In: Murray PR, Barron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. eds. Manual of clinical microbiology, 7th ed. Washington DC, ASM Press, 1999: 319-45.
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015.
7. Taylor D, Daulby A, Grimshaw S, James G, Mercer J, Vaziri S. Characterization of the microflora of the human axilla. Int J Cosm Sci, 2003; 25: 137-45.
8. Morinaka S1, Kurokawa M, Nukina M, Nakamura H. Unusual *Corynebacterium mucifaciens* isolated from ear and nasal specimens. Otolaryngol Head Neck Surg, Morinaka S1, Kurokawa M, Nukina M, Nakamura H. Otolaryngol, 2006; 135: 392-6.
9. Djossou F1, Bézian MC, Moynet D, Le Flèche-Matéos A, Malvy D. *Corynebacterium mucifaciens* in an immunocompetent patient with cavitory pneumonia. BMC Infect Dis, 2010; 10:355.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria-Second Edition: Approved Guideline M45-A2. CLSI, Wayne, PA, USA, 2010.
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014.
12. Camello TCF, Mattos-Guaraldi AL, Formiga LCD, Marques EA. Nondiphtherial *Corynebacterium* species isolated from clinical specimens of patients in a university hospital, Rio de Janeiro, Brazil. Braz J Microbiol, 2003; 34: 39-44.