

Diferenciálna diagnostika ložísk v mozgu – možná komplikácia infekčnej endokarditídy?

Lucia Bednárová¹, Miriama Babel'ová¹, Barbora Slabá², Ivan Vojtech², Zuzana Čarnická³, Ivan Vulev³

¹Klinická mikrobiológia, Medirex, a. s., Bratislava

²Interná klinika, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

³Neurologická a neurochirurgická klinika, CINRE, Bratislava

Infekčná endokarditída (IE) je ochorenie, ktoré spôsobujú rôzne mikroorganizmy, najčastejšie však stafylokoky a streptokoky. Patologický proces je väčšinou lokalizovaný na srdcových chlopniach a podľa priebehu sa rozdeľuje na akútnu, subakútnu a chronickú endokarditídu. Klinický priebeh je veľmi rôznorodý, príznaky sú málo špecifické a vyskytujú sa v rôznych kombináciách. Základom diagnostiky je pozitívna hemokultivácia a echokardiografické vyšetrenie. Priebeh a vznik komplikácií závisia od etiologického agensu a adekvátnej terapie. Medzi najzávažnejšie komplikácie patrí poškodenie chlopňového systému a embolizácie. Primárna liečba spočíva v podávaní antibiotík počas 4-6 týždňov. K operačnému riešeniu sa pristupuje až po zlyhaní antibiotickej terapie. V kazuistike predstavíme prípad 24-ročného muža, ktorý bol prijatý na Internú kliniku Onkologického ústavu sv. Alžbety s diagnózou viacpočetných ložísk v mozgu neznámej etiológie.

Kľúčové slová: infekčná endokarditída, *Abiotrophia defectiva*, infekčná aneurizma

Differential diagnosis of brain foci - a possible complication of infective endocarditis?

Infective endocarditis (IE) is a disease caused by various microorganisms, but mostly by staphylococci and streptococci. The pathological process is mostly localized in the heart valves and is divided into acute, subacute and chronic endocarditis. The clinical course is very diverse. The symptoms are not very specific and occur in different combinations. The basis of diagnosis constitutes of positive blood cultures and echocardiography. The course and development of complications depend on the etiological agent and adequate therapy. The most serious complications include heart valve damage leading to heart failure and excessive embolization rates. The primary treatment consists of administering antibiotics for 4-6 weeks. The surgical solution is used only after the failure of antibiotic therapy. In the case report, we will present a case of a 24-year-old man who was admitted to the Internal Clinic of the Oncological Institute with the diagnosis of multiple deposits of unknown etiology in the brain.

Keywords: infective endocarditis, *Abiotrophia defectiva*, infectious aneurysm

NewsLab, 2020; roč. 11 (1): 51 – 54

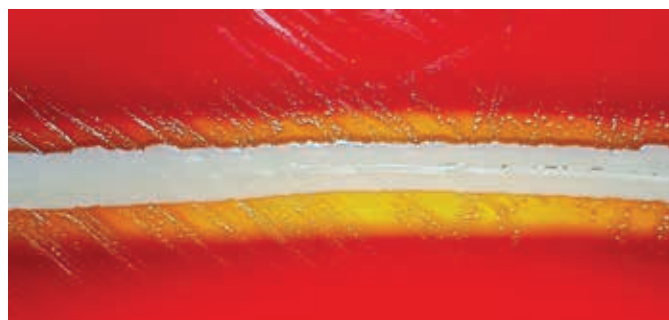
Úvod

Napriek pokrokom v poznatkoch medicínskych technológií a v antimikrobiálnej terapii je infekčná endokarditída (IE) stále ťažko diagnostikovateľné ochorenie spojené s vážnymi komplikáciami a stáva sa čoraz častejším problémom s vysokou úmrtnosťou.

Abiotrophia defectiva patrí do skupiny satelitných streptokokov, označovaných aj ako nutrične deficientné varianty streptokokov. Prvýkrát boli identifikované v roku 1961 (Frenkel a Hirsch) ako grampozitívne koky neschopné syntetizovať tioly, vitamín B₆ a pyridoxín a boli považované za nutrične mutanty viridujúcich streptokokov⁽¹⁻⁵⁾. Pôvodné dva druhy, *Streptococcus defectivus* a *Streptococcus adiacens*, boli zaradené do rodu *Abiotrophia*. Na základe hybridizácie chromozomálnej DNA-DNA v roku 1989⁽³⁾ a sekvenácie 16S rRNA v rokoch 1995 a 2000^(2,5) boli izoláty reklasifikované na dva rody, *Abiotrophia* a *Granulicatella*, ktoré zahŕňajú štyri druhy: *Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella adiacens*, *Granulicatella elegans* a *Granulicatella balaenopterae*. Skupina zahŕňa viridujúce streptokoky, ktoré sú charakteristické satelitným rastom okolo niektorých iných baktérií, prevažne z rodu *Staphylococcus* spp. (**obrázok 1**)^(2,3,5).

A. defectiva je súčasťou fyziologickej flóry faryngu, urogenitálneho a intestinálneho traktu. Ojedinele sa podieľa na rôznych patologických procesoch. Boli opisované nálezy z abscesov mozgu, pankreasu, infekcií rán, osteomyelitídy, zo septickej artritídy, z keratitídy a z ucha pri otitis media. Taktiež je to zriedkavá, ale nie neobvyklá príčina IE, často s negatívnym kultivačným nálezom (culture-negative endocarditis)^(6,10,13).

Obrázok 1. Rast kmeňa *A. defectiva* na krvnom agare Columbia pri čiare stafylokoka s pozitívnou koagulázou (*S. aureus*)



(foto – autor)

V článku uvádzame prípad IE spôsobenej *Abiotrophia defectiva* u zdravého mladého muža s natívnymi chlopňami. Počas ochorenia sa u pacienta rozvinuli komplikácie, ktoré vyústili do náhrady mitrálnej chlopne.

Kazuistika

24-ročný pacient, bez anamnézy interných ochorení s potvrdenou alergiou na penicilín a bez iných anamnesticky významných údajov, bol v novembri 2018 prijatý na Internú kliniku Onkologického ústavu s cieľom diferenciálnej diagnostiky viacpočetných ložísk v mozgu.

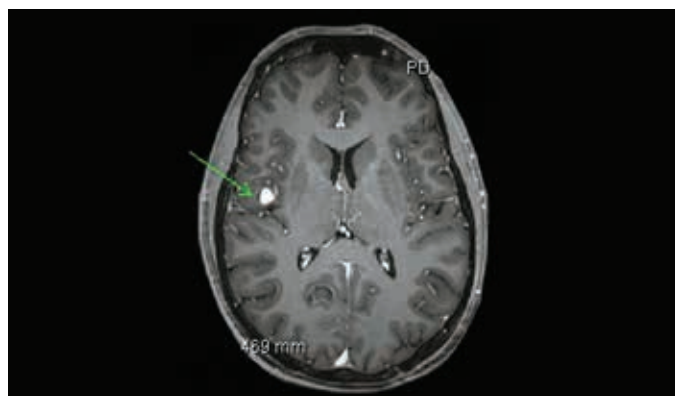
Pacient udával niekoľko mesiacov trvajúcu únavu, subfebrilitu, úbytok hmotnosti (8 kg za posledné dva mesiace), kŕčovité bolesti brucha, pocit stuhnutosti kĺbov (členok, sánka). Bol opakovane ambulantne empiricky liečený antibiotikami bez zlepšenia stavu. Absolvoval komplexné mikrobiologické vyšetrenia s negatívnym nálezom.

Pred hospitalizáciou na Internej klinike absolvoval pacient v júli 2018 pre výrazné bolesti brucha a zvýšené zápalové parametre (leukocyty $13,4 \times 10^9$, C-reaktívny proteín 53 mg/l) laparoskopicky apendektómiu, pri ktorej sa však zápal apendixu histologicky nepotvrdil. Gastroenterologické vyšetrenie bolo len s nálezom gastropatie. Bolesti brucha ustúpili až po vylúčení lepku.

V septembri 2018 pre náhle vzniknuté tunelové videnie, bolesti a točenie hlavy, tinitus bol pacient hospitalizovaný na Neurologickej klinike, kde v rámci diferenciálnej diagnostiky absolvoval magnetickú rezonanciu (MR) mozgu s opisom viacpočetných bilaterálnych lézií supratentoriálne. Vzniklo podozrenie na metastázy, lymfóm alebo sarkoidózu.

V rámci pátrania po onkologickom ochorení bolo doplnené vyšetrenie PET/CT, pri ktorom bol nález na mozgu hodnotený ako suspektná primárna vaskulitída centrálnej nervovej sústavy (CNS) a boli opísané aj zmeny na obličkách a slezine. Následne bol pacient prijatý s diagnózou C79.3 (sekundárny zhubný nádor mozgu a mozgových plien) na Internú kliniku Onkologického ústavu. Vo vstupných laboratórnych parametroch bola prítomná anémia ľahkého stupňa, CRP 33 mg/l, sedimentácia 49/89 mm/h, pozitivita cANCA protilátok (protilátky proti neutrofilným leukocytom). Ostatné parametre (hormóny štítnej žľazy, onkomarkery, neuronálne autoprotilátky) boli v norme.

Obrázok 2. Aneurizma cievy so zápalovým lemom na MR mozgu



(zdroj – zdravotná dokumentácia pacienta)

Zo zobrazovacích vyšetrení pacient absolvoval echokardiografické vyšetrenie, kde bol opísaný len nález drobného fluidotoraxu, zhrubnutého zadného papilárneho svalu a ľahká až stredne ťažká pľúcna hypertenzia. Počítačová tomografia (CT) hrudníka, brucha a malej panvy bola len s opisom relatívne čerstvých renálnych infarktov, ktoré by mohli byť príznakom vaskulitídy. Na opakovanej MR mozgu bola zachytená aneurizma cievy inzulárne vpravo so zápalovým lemom a známky arteritídy na inom mieste (**obrázok 2**).

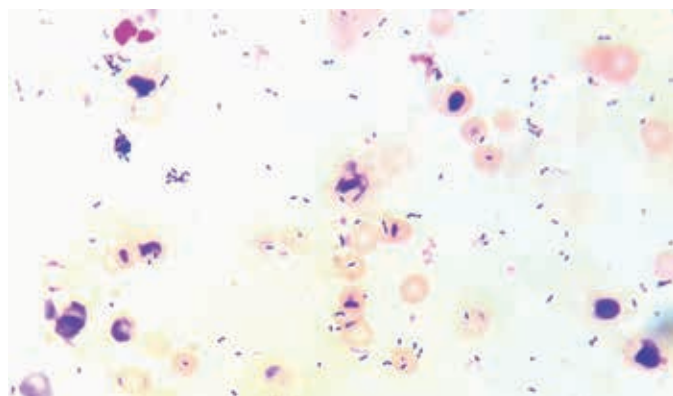
Vzhľadom na izoláciu kmeňa *A. defectiva* z hemokultúry (**obrázok 3**) a systolický šelest bolo doplnené aj transezofágové echokardiografické (TEE) vyšetrenie, ktoré diagnózu infekčnej endokarditídy nepotvrdilo. Kmeň bol identifikovaný metódou hmotnostnej spektrometrie (MALDI-TOF, Bruker, Nemecko) a bol citlivý na všetky testované antibiotiká (penicilín, ampicilín, erytromycín, klindamycín, vankomycín, cefuroxím, ceftriaxon, ofloxacin). Napriek opakovanému negatívnemu echokardiografickému vyšetreniu bola začatá kombinovaná liečba ceftriaxonom a gentamicínom.

Na základe pozitivity autoprotilátok cANCA, PET/CT nálezu a supponovanú vaskulitídu ciev bol pacient preložený do Národného ústavu reumatických chorôb (NÚRCH), kde sa reumatologické ochorenie vylúčilo. Počas hospitalizácie v NÚRCH pokračovali v antibiotickej liečbe, ale v redukovaných dávkach (cefotaxím len v jednej dennej dávke, ceftriaxon údajne nebol dostupný).

Na pokračovanie intravenózneho liečby s diagnózou suspektnéj infekčnej endokarditídy s periférnymi embolizáciami bol pacient preložený na rajónne interné oddelenie. Počas hospitalizácie bola opäť v hemokultúre zachytená *A. defectiva*. TEE vyšetrenie bolo opätovne negatívne. Antibiotická liečba bola ukončená po 6 týždňoch jej trvania – po negatívnej hemokultivácii a vzniku alergie na ceftriaxon a neskôr aj na vankomycín. Pacient bol prepustený do ambulantnej starostlivosti bez ďalšej liečby.

Mesiac po prepustení pacient ambulantne absolvoval plánovanú kontrolnú MR mozgu, kde bolo zaznamenané zmenšenie ložísk postkontrastného vysycovania, pretrvávala zmenšená mykotická (infekčná) aneurizma v oblasti inzuly vpravo. Rádiológ hodnotil nález v súlade s klinickými a laboratórnymi údajmi ako septickú arteritídu (vaskulitídu) s mykotickou (infekčnou) aneurizmou inzulárne l.dx. (pri infekcii

Obrázok 3. Preparát pozitívnej hemokultúry farbený podľa Grama s nálezom grampozitívnych kokov



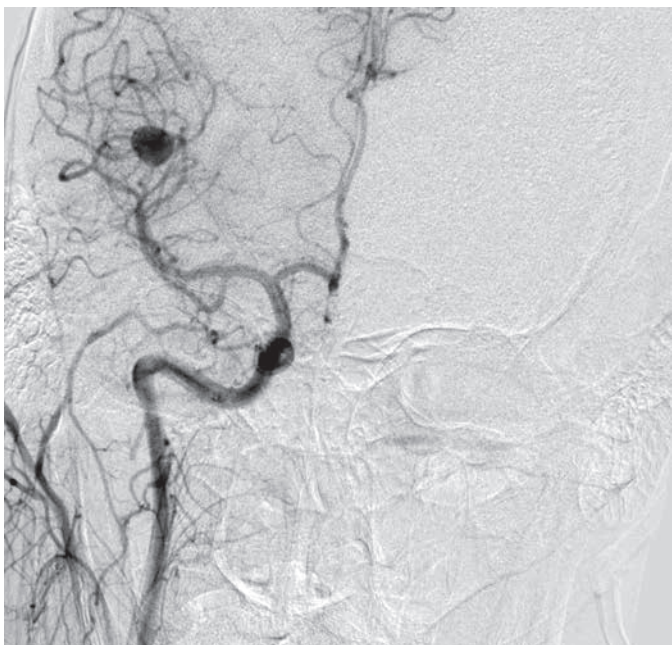
(foto – autor)

A. defectiva). Na kontrole pacient subjektívne udával celkové zlepšenie, intermitentne však pociťoval búšenie srdca a opätovne zaznamenal zvýšenú teplotu (37,2 °C). Z hemokultúry odobratej pri afebrilnom stave bola nasledujúci deň hlásená znovu *A. defectiva*.

Pacient nebol akceptovaný na rajónnom internom oddelení, preto bol znovu prijatý na hospitalizáciu na interné oddelenie Onkologického ústavu. Pred hospitalizáciou v deň prijatia absolvoval objednané TEE v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb s nálezom závažnej mitrálnej regurgitácie, v ľavej predsieni sa nachádzali vlajúce mobilné vegetácie upnuté na predný cíp mitrálnej chlopne, s vysokým embolizačným potenciálom. Na základe nálezu na TEE bola odporúčaná náhrada mitrálnej chlopne, pred ktorou pacient absolvoval extrakciu zuba v rámci defokizácie, ktorý bol pravdepodobným zdrojom infekcie. Opätovne bola začatá intravenózna antibiotická liečba s ohľadom na alergickú anamnézu (penicilín, ceftriaxon, vankomycín) – kombinácia gentamicín s moxifloxacinom. Dňa 15. 2. 2019 pacient podstúpil operáciu mitrálnej chlopne za mechanickú náhradu. Počas operácie bolo tkanivo chlopne odoslané na kultiváciu, kde bol znova potvrdený nález *A. defectiva*. Po operácii pokračovala antibiotická liečba kombináciou moxifloxacinu prechodne s klindamycínom, následne s rifampicínom a bola doplnená antikoagulačnou terapiou. Pre suspektnú centrálnu neurotoxicitu moxifloxacinu bol nahradený linezolidom.

Po troch mesiacoch po náhrade mitrálnej chlopne pacient absolvoval panangiografiu mozgu s nálezom sakulárnej vydutiny v periférii kaudálneho trunku artéria cerebri media vpravo veľkosti 9,2 x 7 mm, ktorá bola následne ošetrená implantáciou coilov (**obrázok 4, 5**). Výkon prebehol bez komplikácií. Po opakovanej kontrole je pacient v stabilizovanom stave, bez teplôt a iných subjektívnych ťažkostí.

Obrázok 4. Panangiografia mozgu so záchytom infekčnej aneurizmy – pred výkonom



(foto – CINRE)

Diskusie

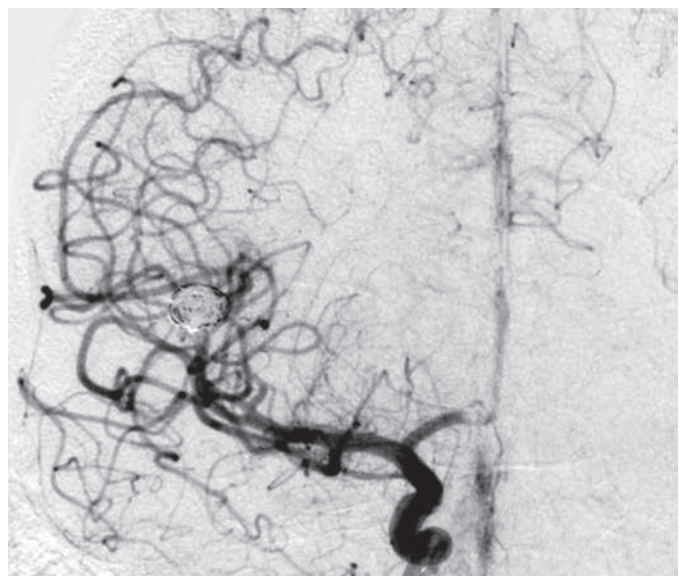
Incidenca prípadov IE je 1,9 – 6,2 prípadu/100 000 obyvateľov ročne. V populácii s vysokým počtom intravenózných narkomanov a starších ľudí je incidencia výskytu IE vyššia. V predantibiotickej ére v prvej polovici 20. storočia sa medián veku pacientov s IE pohyboval medzi 20. – 35. rokom. V súčasnosti sa ochorenie posúva do vyšších vekových kategórií (50 – 74 rokov), pričom u mladých ľudí sú v literatúre opísané len prípady rizikových skupín pacientov (intravenózni narkomani, pacienti s vrodenou alebo so získanou srdcovou chybou, pacienti s umelou náhradou srdcovej chlopne), u ktorých je vysoká predispozícia na vznik ochorenia. IE sa častejšie vyskytuje u mužov ako u žien, niekedy aj v pomere 4 : 1^(8,10,11,12).

Ako systémové ochorenie vedie IE k charakteristickým patologickým zmenám vo viacerých cieľových orgánoch. Časti doštičkovej fibrínovej matrice vegetácie sa môžu uvoľňovať z infikovanej srdcovej chlopne a pohybovať sa krvným riečiskom. Takéto septické emboly môžu atakovať takmer akýkoľvek orgánový systém v tele a môžu sa klinicky prejaviť vytvorením viscerálneho abscesu alebo môže dôjsť k infarktu myokardu, obličiek, sleziny, mezenterie a kože.

Vysoká frekvencia embolizácií bola zaznamenaná hlavne pri endokarditídach vyvolaných *S. aureus*, *Candida spp.*, *Abiotrophia sp.* a baktériami skupiny HACEK. Celkovo sa systémové embolizácie vyskytujú v 22 – 50 % prípadov a najčastejšie ide o embolizáciu do mozgu. Inou komplikáciou je vytvorenie mykotickej aneurizmy, ako dôsledok vyplavenia úlomkov vegetácie do vasa vasorum. Lokálne zoslabnutie a vydutina arteriálnej steny spôsobujú tlak, takže môže dôjsť k ruptúre a ku krvácaniu^(6,8,13).

Podozrenie na IE vzniká u febrilných pacientov s bakteriémiou a prítomnosťou nového alebo meniaceho sa srdcového

Obrázok 5. Panangiografia mozgu so záchytom infekčnej aneurizmy – po výkone



(foto – CINRE)

šelestu. IE je diagnostikovaná na základe prítomnosti vegetácie na echokardiografii a pozitívneho kultivačného nálezu z krvi pri hemokultivácii. Neurologické komplikácie, ktoré vznikajú embolizáciou do CNS, sa často objavujú už v úvode IE alebo sú dokonca prvým prejavom ochorenia, ktoré privedú pacienta k lekárovi. Približne 50 – 60 % neurologických komplikácií vzniká ešte pred stanovením diagnózy IE^(10,11).

Za najčastejšiu príčinu endokarditídy sa vo všeobecnosti považujú viridujúce streptokoky a stafylokoky. Medzi ďalšie etiologické agensy patria baktérie skupiny HACEK (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*), gramnegatívne paličky, enterokoky a kvasinky rodu *Candida*^(8,10,12).

Odhaduje sa, že *A. defectiva* spôsobuje približne 5-6 % z celkového počtu streptokokových endokarditíd so závažnými komplikáciami, ktoré vyžadujú chirurgický zákrok, ak nie je dostatočne skoro identifikovaná a liečená^(1,4). Vďaka virulencnému potenciálu má vysokú afinitu k endovaskulárnym štruktúram, dôsledkom čoho vzniká deštrukcia srdcovej chlopne, čo vedie k srdcovému zlyhaniu a septickej embolizácii⁽¹⁰⁾.

A. defectiva je štandardne citlivá na vankomycín, ceftriaxon a aminoglykozidy, 90 % izolátov je však rezistentných

proti penicilínu⁽⁷⁾. Podľa pokynov American Heart Association je odporúčaná kombinovaná terapia penicilínom a gentamicínom počas 4 až 6 týždňov^(7,8). Napriek dobrej citlivosti na antibiotiká a adekvátnej terapii si takmer polovica prípadov vyžaduje chirurgický zákrok pozostávajúci z náhrady chlopne. Aj pri najlepšej dostupnej terapii je súčasná úmrtnosť pri IE približne 25 %^(9,10,13).

Záver

Infekčná endokarditída je spôsobená poškodením endokardu srdca, po ktorom nasleduje mikrobiálna, zvyčajne bakteriálna kolonizácia. IE je multisystémové ochorenie a v prípade, že nie je liečené, končí sa smrťou pacienta.

Cieľom článku bolo opísať nešpecifické klinické prejavy IE a zvýšiť povedomie lekárov a mikrobiológov o IE spôsobenej *A. defectiva*. V úvode opakované negatívne TEE vyšetrenie nevyklučuje diagnózu IE a pri diagnostike treba zohľadniť celkový klinický obraz pacienta. Naša kazuistika opisuje prípad pacienta s viacpočetnými ložiskami v mozgu, ktoré boli prvými prejavmi a zároveň komplikáciou IE. Včasná a správna identifikácia patogénneho mikroorganizmu a vhodne nastavená terapia je dôležitá na dosiahnutie úspešnej liečby.

LITERATÚRA

1. Ruoff KL. Nutritionally variant streptococci. *Clinical Microbiology Reviews* 1991;4(2): 184-190. doi: 10.1128/cmr.4.2.184.
2. Collins MD, Lawson PA. The genus *Abiotrophia* is not monophyletic: proposal of *Granulicatella* gen. nov., *Granulicatella adiacens* comb. nov., *Granulicatella elegans* comb. nov. and *Granulicatella galaenopterae* comb. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 2000; 50(11): 365-369.
3. Bouvet A, Grimont F, Grimont PA. *Streptococcus defectivus* sp. nov. and *Streptococcus adiacens* sp. nov, nutritionally variant streptococci from human clinical specimens. *Int J Sys Bacteriol* 1989; 39: 290-294.
4. Pinkney JA, Nagassar RP, Roye-Green KJ, et al. *Abiotrophia defectiva* endocarditis. *BMJ Case Reports* 2014; 2014: p. bcr2014207361. doi: 10.1136/bcr-2014-207361.
5. Kawamura Y, Hou XG, Sultana F, et al. Transfer of *Streptococcus adiacens* and *Streptococcus defectivus* to *Abiotrophia* gen. nov. as *Abiotrophia adiacens* comb. nov. and *Abiotrophia defectiva* comb. nov., respectively. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1995; 45(4): 798-803. doi: 10.1099/00207713-45-4-798.
6. Murray PR, Baron EJ, Landry ML, et al. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. ASM press Washington DC, 2007; 443-454p.
7. Alberti MO, Hindler JA, Humphries RM. Antimicrobial susceptibilities of *Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella adiacens*, and *Granulicatella elegans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 1411-1420.
8. Holland TL, Badurkalo LM, Bayer AS, et al. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16059.
9. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(1): 177-207.
10. Beneš J, Gregor P. Infekční endokarditída. 1. vydanie. Praha: Triton 2002; 23-138p.
11. Beneš J, et al. Infekční lékařství. 1. vydanie. Galén 2009; 431-438p.
12. Vallejo FAG. Epidemiology of Infective Endocarditis. *Contemporary Challenges in Endocarditis* 2016; IntechOpen, doi: 10.5772/65030
13. Rudrappa M, Kokatnur L. Infective Endocarditis due to *Abiotrophia defectiva* and its feared complications in an immunokompetent person: Rare, but real. *J Glob Infect Dis* 2017; 9(2): 79-81.



RNDr. Lucia Bednárová

Klinická mikrobiológia, Medirex, a. s.
Galvaniho 17/C, 821 06 Bratislava

e-mail: lucia.bednarova@medirexgroup.sk