

***Nocardia transvalensis* ako pôvodca multilokulárneho abscesu mozgu u imunokompetentného pacienta**

Miriama Babel'ová¹, Adrián Kiss², Dávid Toma², Andrej Šteňo², Juraj Mišovič³, Miroslav Böhmer⁴, Tomáš Szemes⁵

¹Medirex, a. s., Bratislava

²Comenius University in Bratislava, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery

³Neurochirurgická klinika FNsP Nové Zámky

⁴Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Vedecký park Univerzity Komenského v Bratislave

⁵Geneton Ltd., Vedecký park Univerzity Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Absces mozgu je hnisavé ložisko v mozgovom parenchýme, v ktorom došlo k centrálnej nekróze. Mozgový absces môže vzniknúť priamym prestupom infekcie pri zápale okolitých štruktúr (sínusitída, mastoiditída, tromboflebitída, osteomyelitída kostí lebky), hematogénnym rozsevom z iného primárneho ložiska (infekčná endokarditída, pneumónia), po úraze, neurochirurgickom výkone. Najčastejšie je absces mozgu spôsobený streptokokmi, anaeróbnymi baktériami, enterobaktériami a stafylokokmi. Klinický obraz je rôznorodý. Rozhodujúce pre stanovenie diagnózy sú zobrazovacie vyšetrenia ako počítačová tomografia (CT) a magnetická rezonancia (MR). Terapia spočíva v dlhodobom podávaní antibiotík, symptomatickej liečbe a neurochirurgickej intervencii. V kazuistike opisujeme prípad 73-ročného pacienta s abscesom mozgu spôsobeného raritným mikroorganizmom *Nocardia transvalensis*.

Kľúčové slová: absces mozgu, *Nocardia transvalensis*

***Nocardia transvalensis* as an agent causing multifocal cerebral abscess in an immunocompromised patient**

The cerebral abscess is a purulent pocket of infection in the cerebral parenchyma, in which the central necrosis occurred. The cerebral abscess can originate through penetration of the infection at the inflammation of the surrounding structures (sinusitis, mastoiditis, thrombophlebitis, osteomyelitis of the cranial bones), hematogenic dissemination from another primary locus (infectious endocarditis, pneumonia), after injury, neurosurgical performance. Most frequently the cerebral abscess is caused by streptococci, anaerobic bacteria, enterobacteria and staphylococci. The clinical picture is variable. For diagnosis detection the imaging examinations as computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) are decisive. The therapy consists of the long-term administration of antibiotics, symptomatic treatment, and neurosurgical intervention. Our case study describes a 73-year-old patient with a cerebral abscess caused by rare microorganism *Nocardia transvalensis*.

Keywords: Cerebral abscess, *Nocardia transvalensis*

NewsLab, 2021; roč. 12 (1): 38 – 42

Úvod

Absces mozgu spôsobený *Nocardia spp.* je pôvodcom približne 1-2 % zo všetkých abscesov mozgu⁽¹⁾. Častejšie sa vyskytuje u imunosuprimovaných pacientov ako oportúnná infekcia. Jeho výskyt však nie je vylúčený ani u imunokompetentných osôb. U imunosuprimovaných pacientov úmrtnosť dosahuje 55 % a u imunokompetentných pacientov 20 %, z tohto dôvodu je nevyhnutná rýchla a presná diagnostika a cieleňá terapia⁽²⁾.

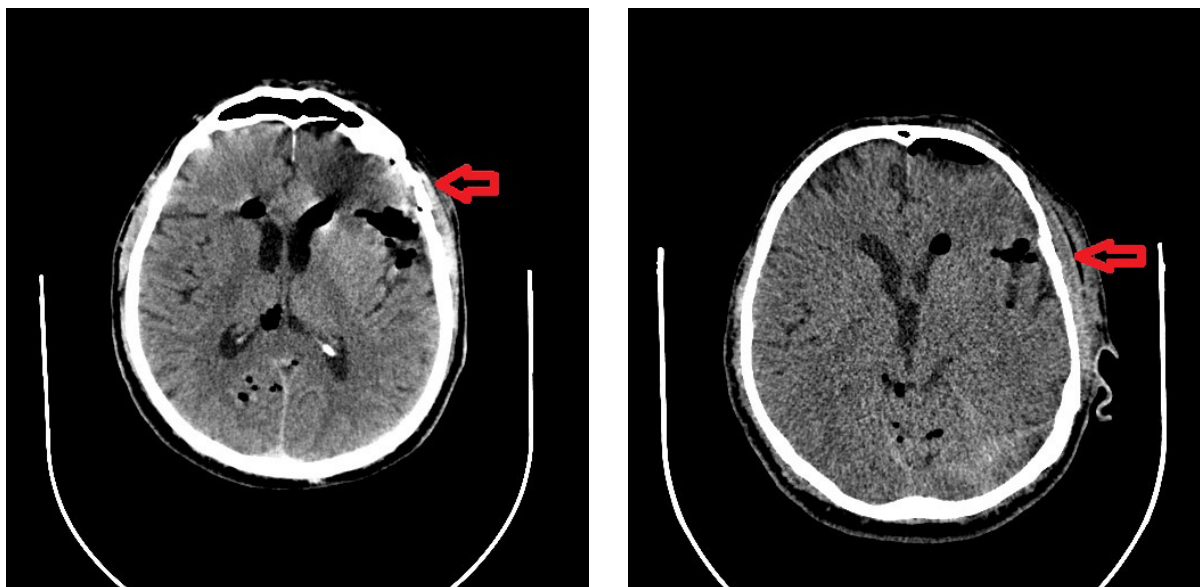
Kazuistika

73-ročný pacient s anamnézou arteriálnej hypertenzie, diabetu mellitu 2. typu liečený perorálnymi antidiabetikami, bol prijatý na Neurochirurgickú kliniku LFUK a UNB s diagnózou multilokulárneho abscesu mozgu parieto-tempo-

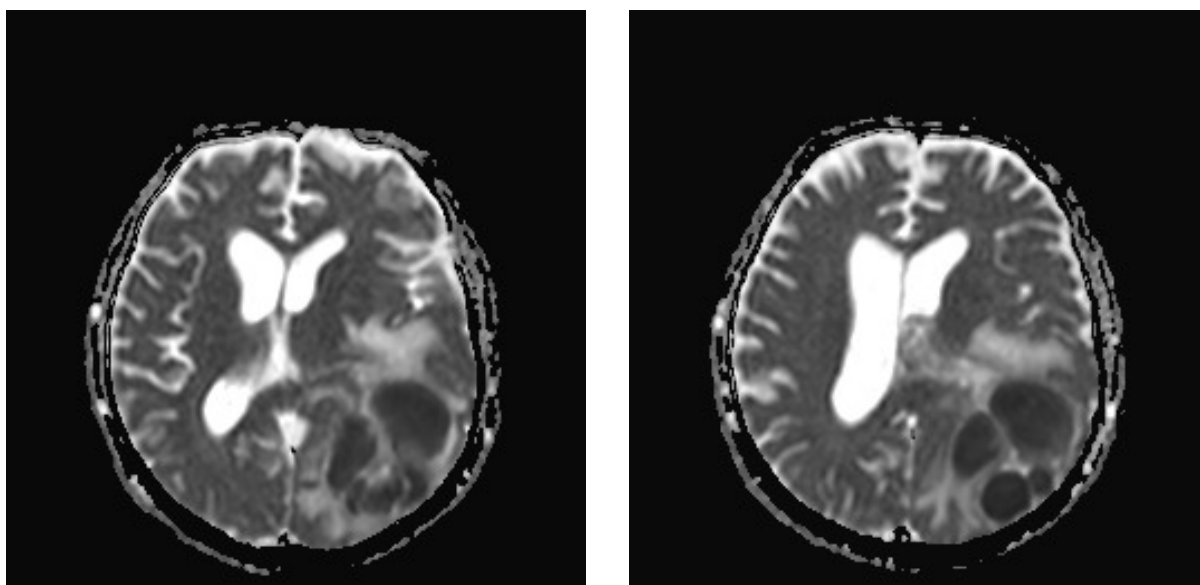
ro-okcipitálne vľavo. V predchorobí v júni 2019 absolvoval neurochirurgický výkon, ktorý bol indikovaný pre impresívnu fraktúru kalvy vľavo po páde z bicykla. Výkon prebehol bez komplikácií, fraktúra bola reponovaná a fixovaná mikrodlahami (**obrázok 1**).

Pooperačný priebeh a opakované kontroly neurológom boli vyhovujúce. Pacient bol orientovaný, reč bola zreteľne artikulovaná, bola zistená len lézia nervus abducens a porucha konjugovaného pohľadu. V októbri 2019 bol pacient hospitalizovaný na gerontopsychiatrickom oddelení pre pokus o suicídium. Podľa údajov bol pacient posledný mesiac dezorientovaný, depresívne ladený s poruchou pamäti. Počas hospitalizácie boli u pacienta zaznamenané febrility, zvýšené zápalové parametre (leukocytóza, C-reaktívny proteín). Pre zmenený neurologický status prebehla konzultácia s ne-

Obrázok 1. Vľavo impresívna fraktúra kalvy vľavo. Vpravo reponovaná fraktúra kalvy vľavo



Obrázok 2. Nález laločnatej multicystoidnej formácie parieto-temporo-okcipitálne vľavo na magnetickej rezonancii



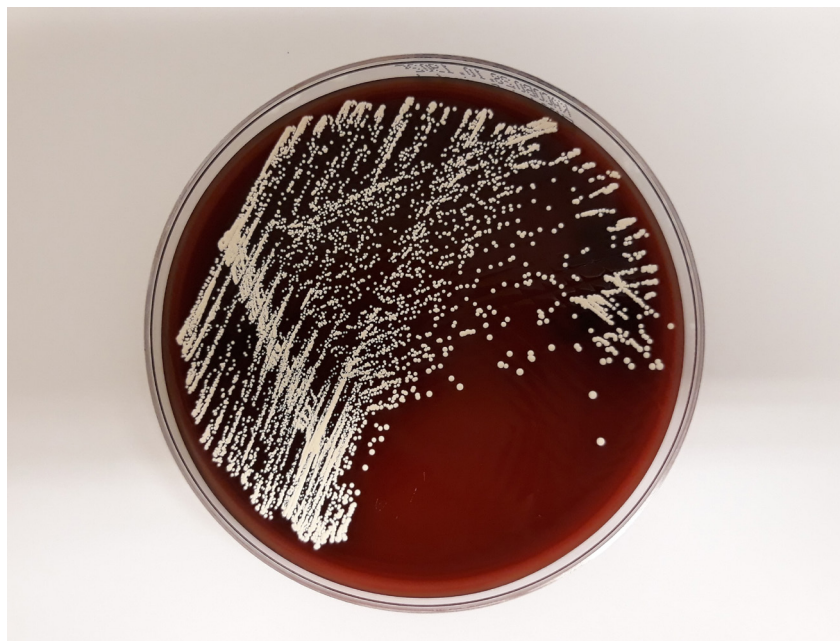
urológom, ktorý indikoval CT mozgu, na ktorom sa zobrazilo ložisko parieto-okcipitálne vľavo s perifokálnym edémom, možný glioblastóm. V rámci diferenciálnej diagnostiky bola doplnená MR mozgu, na ktorej sa zobrazila laločnatá multicystoidná formácia parieto-temporo-okcipitálne vľavo veľkosti 57 x 46 x 51 milimetrov s diskretnými hemorágiami na periférii, okolitou meningitídou, ventrikulitídou a s purulentným obsahom v oboch bočných komorách. Zároveň bol prítomný útlak komorového systému s presunom stredočiarových štruktúr doprava o 6 milimetrov (**obrázok 2**).

S týmto nálezom bol pacient v novembri 2019 preložený na Neurochirurgickú kliniku LFUK a UNB. Pri prijatí bol pacient pri vedomí, ale imobilný, nekomunikujúci, plne odkázaný na pomoc druhej osoby, objektívne boli prítomné meningeálne príznaky. Zo vstupných laboratórnych parametrov bola zaznamenaná iba leukocytóza ($19,41 \times 10^9$), ostatné parametre aj CRP boli v norme. Snímka pľúc bola bez patologického nálezu. Pacient absolvoval opakovanú trepanáciu

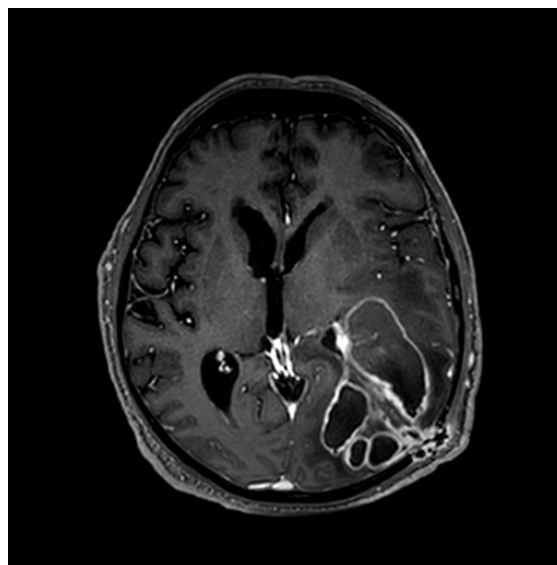
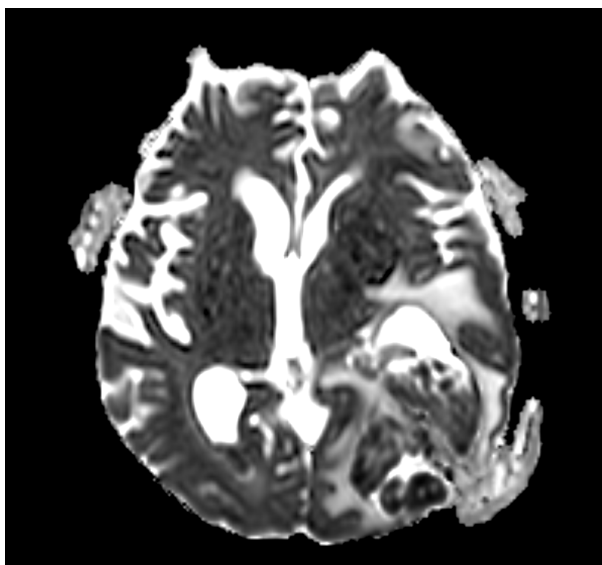
a evakuáciu abscesových dutín, z ktorých sa aspiráciou podarilo evakuovať približne 37,5 mililitra žltозeleného hnisavého obsahu. Bola začatá empirická kombinovaná antibiotická terapia (vankomycín + ceftriaxon) a symptomatická liečba. Zo vzoriek hnisu, ktoré boli zaslané na kultivačné vyšetrenie do nášho mikrobiologického laboratória, sme na 3. deň izolovali drobné biele kolónie, rastúce ako poprašok na krvnom agare (**obrázok 3**).

Kmeň bol identifikovaný metódou hmotnostnej spektrometrie ako *Nocardia spp.* (MALDI – TOF, Bruker, Nemecko) a následne bližšie identifikovaný molekulárnogenetickými metódami, a to sekvenáciou génu kódujúceho 16S rRNA použitím primerov 27F a 1492R ako *Nocardia transvalensis*. Citlivosť na vybrané antibiotiká podľa literatúry bola stanovená diskovou difúznou metódou. Keďže neexistujú interpretačné kritériá na hodnotenie citlivosti na antibiotiká podľa normy EUCAST (European committee on antimicrobial susceptibility testing), citlivosť bola stanovená orientačne na základe

Obrázok 3. Rast *Nocardia transvalensis* na Columbia krvnom agare (foto autor)



Obrázok 4. Nález po opakovaných evakuáciách abscesu parieto-temporo-okcipitálne vľavo na magnetickej rezonancii



veľkosti inhibičných zón. Testovaný kmeň bol orientačne citlivý na cefotaxím, ceftriaxon, meropeném, ciprofloxacín a linezolid. Ale proti trimetoprim-sulfametoxazolu, ktorý je v literatúre uvádzaný ako liek voľby abscesov mozgu spôsobených *Nocardia spp.*⁽⁷⁾, bol vykultivovaný kmeň rezistentný. Antibiotická liečba bola upravená podľa orientačnej citlivosti na meropeném a linezolid. Na kontrolnej MR mozgu bol nález len miernej regresie abscesových ložísk so zakrvácaním subakútneho charakteru, pretrvávalo rezíduum cystoidnej laločnatej formácie s perifokálnym edémom a miernou regresiou expanzívnych prejavov (**obrázok 4**).

U pacienta nastalo prechodné celkové zlepšenie stavu vedomia, snažil sa komunikovať, vyhovel požiadavkám, bol orientovaný osobou. Ďalšia neurochirurgická intervencia nebola indikovaná. Pacient bol preložený na interné oddelenie, na ktorom sa pokračovalo v podávaní intravenózneho antio-

tickej liečby. Napriek komplexnej liečbe stav pacienta postupne progredoval a približne mesiac od izolácie *Nocardia transvalensis* z abscesu mozgu pacient zomrel. Ako príčina smrti bolo uvedené kardiorešpiračné zlyhanie.

Diskusia

Nocardia spp. sú striktne aeróbne, grampozitívne až gramlabilné vetviace sa paličky. V minulosti boli nokardie pre tvorbu hýf považované za huby⁽³⁾. Morfologicky sa podobajú anaeróbnemu rodu *Actinomyces*, a preto sú označované ako aeróbne aktinomycéty⁽⁴⁾. Na rozdiel od aktinomycét sú čiastočne acidorezistentné. Pri farbení metódou podľa Grama sa nokardie javia ako gramnegatívne s grampozitívnymi granulami (**obrázok 5**)⁽⁵⁾.

Nocardia spp. rastú na bežných kultivačných pôdach po troch až piatich dňoch. Na krvnom agare tvoria kolónie v po-

Obrázok 5. Preparát *Nocardia transvalensis* farbený metódou podľa Grama (foto autor)

dobe bieleho alebo zamatového poprašku, pevne lipnúceho na agar. Pre tento rod je jedinečná prítomnosť aerálnych hýf a už spomínaná acidorezistencia⁽³⁾. Nokardie patria medzi oportúnne patogénne baktérie. Zdrojom infekcie je pôda alebo voda⁽⁵⁾. Ochorenie sa šíri respiračnou cestou, cez poranenia alebo sekundárne hematogénnym rozsevom. Nebol dokázaný medziľudský prenos ani prenos zo zvierat na človeka. Pravdepodobný zdroj infekcie u prezentovaného pacienta bol predchádzajúci úraz hlavy a kontaminácia rany pôdou. Infekcie spôsobujú najčastejšie tri druhy nokardií: *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia asteroides complex* a *Nocardia caviae*. Infekcie sa vo viac ako 90 % vyskytujú u imunosuprimovaných pacientov (onkologickí, HIV pozitívni, pacienti po transplantácii) alebo u pacientov liečených imunosupresívami⁽⁶⁾.

Nokardióza je exogénna, akútna, subakútna alebo chronická infekcia s tendenciou k remisiám a exacerbáciám. Klinické prejavy sú nešpecifické a zahŕňajú horúčku a orgánové príznaky podľa toho, kde je infekcia lokalizovaná. Najčastejšie dochádza k pľúcnemu poškodeniu, môže však postihnúť ktorýkoľvek orgán, v ktorom *Nocardia spp.* vyvoláva tvorbu abscesov⁽⁷⁾.

Pri systémovej infekcii spôsobenej *Nocardia spp.* dochádza až v 45 % k tvorbe abscesov v mozgu. V 40 % je prítomný len absces mozgu, bez postihnutia iných orgánov. Pri infekciách centrálneho nervového systému bola opísaná aj meningitída a postihnutie miechy⁽⁸⁾. Klinický obraz abscesu mozgu sa prejavuje ložiskovými neurologickými príznakmi v závislosti od lokalizácie, menej často febrilitami, bolesťami hlavy, vracaním, poruchou vedomia. Základom laboratórnej mikrobiologickej diagnostiky je mikroskopia a kultivácia hnisu z abscesových ložísk, zo vzoriek tkaniva, prípadne histologické vyšetrenie biotického materiálu. Prítomnosť nokardií vo vyšetrovaných vzorkách môžu potvrdiť aj genetické metódy (PCR)⁽⁷⁾. Lumbálna punkcia je u pacientov s abscesom mozgu kontraindikovaná, pretože ako komplikácia môže vzniknúť herniácia mozgu. Zobrazovacími vyšetreniami môže absces mozgu imitovať nádorový proces, cievnu mozgovú prírodu,

vaskulitídu⁽⁸⁾. V 38 % sa môže vyskytovať aj viacpočetný absces mozgu, pri ktorom úmrtnosť dosahuje až 66 %⁽⁹⁾. Najčastejšie absces mozgu spôsobuje *N. farcinica*, ktorá patrí medzi virulentnejšie druhy, častejšie spôsobuje disemináciu a relaps ochorenia, je rezistentnejšia proti antibiotikám v porovnaní s ostatnými druhmi^(6,10). Vo všeobecnosti liekom voľby nokardiózy je trimetoprim-sulfametoxazol, ku ktorému sa pridávajú cefalosporíny 3. generácie alebo imipeném. Podľa literatúry možno použiť aj iné antibiotiká, a to linezolid, tobramycín, amikacín, tetracyklín, amoxicilín klavulanátu⁽⁸⁾. Pri abscesoch väčších ako 2,5 cm sa odporúča aspirácia a drenáž. Ako účinnejší postup sa uplatňuje kraniotómia a excízia celého abscesu, a to hlavne v prípade, ak zlyháva antibiotická liečba⁽²⁾. Keďže ide o pomaly rastúce mikroorganizmy, odporúča sa dlhodobá antibiotická liečba, ktorá trvá od 6 do 12 mesiacov⁽⁵⁾.

N. transvalensis je raritný pôvodca ochorení. Podieľa sa na infekciách pľúc u pacientov s cystickou fibrózou, spôsobuje keratitídu, absces mozgu. *N. transvalensis* sa odlišuje prirodzenou rezistenciou proti aminoglykozidom a variabilnou citlivosťou na cefalosporíny 3. generácie, imipeném, trimetoprim-sulfametoxazol a linezolid⁽¹¹⁾. Stanovenie citlivosti na antibiotiká kmeňa vykultivovaného v našom laboratóriu pomocou diskovej difúznej metódy bolo iba orientačné. Vhodnejšie a presnejšie metódy na stanovenie citlivosti na antibiotiká sú pomocou E-testov alebo dilučnou metódou. V našom laboratóriu však citlivosť dilučnými metódami pre náročnosť nevykonávame. V literatúre je uvedené hodnotenie citlivosti *Nocardia spp.* na antibiotiká, ktorú vypracovala americká norma CLSI (Clinical & Laboratory standards institute) pomocou E-testov⁽¹²⁾. Nie všetky E-testy máme v našom laboratóriu dostupné, preto sme sa rozhodli stanoviť aspoň orientačnú citlivosť na antibiotiká pomocou difúznej diskovej citlivosti.

Záver

Absces mozgu spôsobený *Nocardia spp.* je vzácné a závažné ochorenie. Rozvíja sa pomaly, niekedy niekoľko mesiacov až rokov, čo sťažuje včasnú diagnostiku⁽¹³⁾. Incidencia výskytu infekcií spôsobených *Nocardia spp.* sa podľa literatúry zvyšuje aj v dôsledku nárastu pacientov po transplantácii solídnych orgánov a pacientov užívajúcich dlhodobo imunosupresívnu liečbu⁽⁸⁾.

Cieľom článku bolo poukázať na možnosť výskytu raritného patogénu, ktorého diagnostika sa pomocou moderných techník neustále zlepšuje. Zároveň poukazujeme na nutnosť

diferenciálnej diagnostiky. Na CT mozgu bol prvotne nález postkontrastne sa vysycujúceho multilokulárneho ložiska, sýtiaceho sa na periférii a centrálne hypodenzného pripomínajúceho tumor. Doplnená MR mozgu odhalila, že išlo o patologickú laločnatú multicystoidnú formáciu, v MR obraze atribútov abscesovej kolekcie. Empirickú antibiotickú liečbu je vhodné upraviť podľa výsledkov citlivosti na antibiotiká. Kmeň *Nocardia transvalensis* v uvádzanej kazuistike bol rezistentný proti lieku voľby trimetoprimu-sulfametoxazolu. Vzhľadom na možnosť relapsov sa odporúča pokračovať v dlhodobom podávaní antibiotík.

LITERATÚRA

1. Kim S, Lee KL, Lee DM, et al. Nocardia brain abscess in an immunocompetent patient. *Infect Chemother* 2014; 46:45–49.
2. Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, et al. Nocardial brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome. *Neurosurgery* 1994; 35:622–631.
3. Murray, Rosenthal, Pfaller Medical Microbiology, Elsevier, 2016, 229–232 p.
4. Votava M. Lékařská mikrobiologie speciální, Neptun, 2006, 143–144p.
5. Liptáková A. a kol. Lekárska mikrobiológia, Herba, 2019, 329–331p.
6. Hamel Patel, Bijal Patel, Sonal Jadeja, Carmen Isache. Central nervous system nocardiosis masquerading as metastatic brain lesions. *ID-Cases* Volume 18, 2019, e00652
7. Beneš J. Infekční lékařství, Galén, 2010, 286p., 522–523p.
8. Martin Tamarit, Pedro Poveda, Manuel Barón, Jose Manuel Del Pozo. Four cases of nocardial brain abscess. *Surg Neurol Int.* 2012; 3: 88
9. Uneda A, Suzuki K, Okubo S, Hirashita K, Yunoki M, Yoshino K. Brain abscess caused by *Nocardia asiatica*. *Surg Neurol Int* 18-Jul-2016;7:74
10. Vinciguerra et al. *Nocardia farcinica* Multiple Brain Abscesses in an Immunocompetent Patient. *J Neuroinfect Dis* 2014, 6;3
11. Jorge García-Méndez, Erika M. Carrillo-Casas, et al. *Nocardia transvalensis* Disseminated infection in an immunocompromised patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Case Rep Infect Dis.* 2016; 2016: 3818969
12. Pan Zhao, Xiujuan Zhang, Pengcheng Du, et al. Susceptibility profiles of *Nocardia spp.* to antimicrobial and antituberculous agents detected by a microplate Alamar Blue assay. *Sci Rep.* 2017; 7: 43660
13. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis.* 1996. 22: 891–903

MUDr. Miriama Babel'ová

Medirex, a. s.

Galvaniho 17/C, 821 06 Bratislava

e-mail: miriama.babelova@medirex.sk